

(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
2024年7月4日(04.07.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/143501 A1

- (51) 国際特許分類:
C08L 101/00 (2006.01) A61K 38/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01) C08L 89/00 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/047077
- (22) 国際出願日: 2023年12月27日(27.12.2023)
- (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 2022-211372 2022年12月28日(28.12.2022) JP
- (71) 出願人: 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 真貝 太規(SHINKAI Hiroki); 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 木下 亮(KINOSHITA Ryo); 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,

(54) Title: SOLID DISPERSION CONTAINING SUBSTANCE TO BE DISPERSED, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME, AND PRODUCTION METHODS THEREFOR

(54) 発明の名称: 分散対象物質を含む固体分散体、それを含む医薬組成物及びそれらの製造方法

$$Tga = \frac{Wc}{Wa} \times Tgc + \frac{Wp}{Wa} \times Tgp \quad \dots \quad (A)$$

(57) Abstract: The present invention pertains to a solid dispersion comprising: (1) an amorphous substance to be dispersed having a molecular weight of 1,000-5,000 g/mol; and (2) a polymer, wherein the ratio of the total mass of the polymer to the total mass of the substance to be dispersed is less than 1.0, and the following (I) or (II) is satisfied. (I) The glass transition temperature of the substance to be dispersed is different by at least 1 ° C from the glass transition temperature of the solid dispersion. (II) The glass transition temperature of the solid dispersion is 94.5-105.5% of the value of Tga expressed by expression (A). [In expression (A), Tgc represents the glass transition temperature of the substance to be dispersed, Tgp represents the glass transition temperature of the polymer, Wa represents the total mass of the solid dispersion, Wc represents the total mass of the substance to be dispersed contained in the solid dispersion, and Wp represents the total mass of the polymer contained in the solid dispersion.]

(57) 要約: 本発明は、(1) 分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散対象物質、及び(2) ポリマーを含み、分散対象物質の総質量に対するポリマーの総質量の比が1.0より小さく、かつ、下記(I)又は(II)を満たす、固体分散体に関する。(I) 分散対象物質のガラス転移温度と固体分散体のガラス転移温度が1°C以上異なる; (II) 固体分散体のガラス転移温度が、下記式(A)により表されるTgaの値に対して94.5%以上105.5%以下である; [式(A)中、Tgcは分散対象物質のガラス転移温度、Tgpはポリマーのガラス転移温度、Waは固体分散体の総質量、Wcは固体分散体中に含まれる分散対象物質の総質量、Wpは固体分散体中に含まれるポリマーの総質量をそれぞれ表す]。

LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, 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, ME, 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).

規則4.17に規定する申立て：

- 一 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

分散対象物質を含む固体分散体、それを含む医薬組成物及びそれらの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、分散対象物質を含む固体分散体、それを含む医薬組成物及びそれらの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 薬物の溶解性を改善するため、難溶性の化合物と高分子化合物（ポリマー）とを含む固体分散体を調製することが行われている（特許文献1～5、非特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2010/126030号
特許文献2：国際公開第2014/092061号
特許文献3：国際公開第2015/189901号
特許文献4：国際公開第2008/047201号
特許文献5：米国特許第10004719号明細書

非特許文献

[0004] 非特許文献1：International Journal of Pharmaceutics, 2010年, 399巻, pp. 94-101

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 従来、難溶性の化合物（有効成分）を含んだ固体分散体を調製する場合、難溶性の化合物の非晶質安定性を十分に確保するため、一定量のポリマーを固体分散体中に配合していた。しかしながら、ポリマーの量が多いほど固体

分散体、及び当該固体分散体を含む医薬組成物の崩壊時間が長くなるという課題があった。

[0006] 本発明は、ポリマーの量を低減しつつも非晶質安定性に優れた固体分散体を提供することを課題とする。本発明はまた、当該固体分散体を含む医薬組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、例えば、以下の各発明に関する。

[1]

(1) 分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散対象物質、及び(2)ポリマーを含み、

前記分散対象物質の総質量に対する前記ポリマーの総質量の比が1.0より小さく、かつ、下記(1)又は(11)を満たす、固体分散体：

(1) 前記分散対象物質のガラス転移温度と前記固体分散体のガラス転移温度が1℃以上異なる；

(11) 前記固体分散体のガラス転移温度が下記式(A)により表される T_{ga} の値に対して94.5%以上105.5%以下である；

[数1]

$$T_{ga} = \frac{W_c}{W_a} \times T_{gc} + \frac{W_p}{W_a} \times T_{gp} \quad \dots \text{式 (A)}$$

[式(A)中、 T_{gc} は前記分散対象物質のガラス転移温度、 T_{gp} は前記ポリマーのガラス転移温度、 W_a は前記固体分散体の総質量、 W_c は前記固体分散体中に含まれる前記分散対象物質の総質量、 W_p は前記固体分散体中に含まれる前記ポリマーの総質量をそれぞれ表す]。

[2]

前記(1)を満たす、[1]に記載の固体分散体。

[3]

前記(11)を満たす、[1]に記載の固体分散体。

[4]

前記(1)及び(11)を満たす、[1]に記載の固体分散体。

[5]

前記固体分散体のガラス転移温度が 1 0 0 ° C 以上 2 0 0 ° C 以下である、 [1] に記載の固体分散体。

[6]

前記分散対象物質のガラス転移温度が、前記ポリマーのガラス転移温度を超える、 [1] ~ [5] のいずれかに記載の固体分散体。

[7]

前記分散対象物質のガラス転移温度が、前記ポリマーのガラス転移温度より 1 ° C 以上高い、 [6] に記載の固体分散体。

[8]

前記分散対象物質のガラス転移温度が、前記固体分散体のガラス転移温度より 1 ° C 以上高い、 [1] ~ [7] のいずれかに記載の固体分散体。

[9]

前記分散対象物質のガラス転移温度が 9 0 ° C 以上 1 8 0 ° C 以下である、 [1] ~ [8] のいずれかに記載の固体分散体。

[1 0]

前記分散対象物質がペプチド化合物である、 [1] ~ [9] のいずれかに記載の固体分散体。

[1 1]

前記ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基数が 5 以上 3 0 以下である、 [1 0] に記載の固体分散体。

[1 2]

前記ペプチド化合物に含まれる非天然アミノ酸残基数が 1 以上である、 [1 0] 又は [1 1] に記載の固体分散体。

[1 3]

前記ペプチド化合物に含まれる N 置換アミノ酸残基数が 1 以上である、 [1 0] ~ [1 2] のいずれかに記載の固体分散体。

[1 4]

前記ペプチド化合物に含まれるN置換アミノ酸残基数が5以上である、[10]～[13]のいずれかに記載の固体分散体。

[15]

前記N置換アミノ酸の窒素原子上の置換基がC₁～C₆アルキル基である、[13]又は[14]に記載の固体分散体。

[16]

前記ペプチド化合物のClogPが4以上25以下である、[10]～[15]のいずれかに記載の固体分散体。

[17]

前記ペプチド化合物のClogP/アミノ酸残基数が1.0以上である、[10]～[16]のいずれかに記載の固体分散体。

[18]

前記ペプチド化合物が環状部を有する、[10]～[17]のいずれかに記載の固体分散体。

[19]

前記環状部に含まれるアミノ酸残基数が5以上15以下である、[18]に記載の固体分散体。

[20]

前記ポリマーのガラス転移温度が30℃以上170℃以下である、[1]～[19]のいずれかに記載の固体分散体。

[21]

前記ポリマーが医薬的に許容されるポリマーである、[1]～[20]のいずれかに記載の固体分散体。

[22]

前記ポリマーの重量平均分子量が3000以上40万以下である、[1]～[21]のいずれかに記載の固体分散体。

[23]

前記ポリマーが非イオン性ポリマー及びイオン性ポリマーからなる群より

選ばれる少なくとも1種である、[1]～[22]のいずれかに記載の固体分散体。

[24]

前記ポリマーがイオン性ポリマーである、[1]～[23]のいずれかに記載の固体分散体。

[25]

前記ポリマーが酸性ポリマーである、[1]～[24]のいずれかに記載の固体分散体。

[26]

前記ポリマーが塩基性ポリマーである、[1]～[24]のいずれかに記載の固体分散体。

[27]

前記ポリマーが非イオン性ポリマーである、[1]～[23]のいずれかに記載の固体分散体。

[28]

前記非イオン性ポリマーが、中性非セルロース系ポリマーである、[27]に記載の固体分散体。

[29]

前記中性非セルロース系ポリマーが、下記(i)、(ii)、(iii)及び(iv)からなる群より選ばれる少なくとも1種である、[28]に記載の固体分散体：

(i) ヒドロキシル、アルキルアシルオキシ、及び環状アミドを含む基からなる群より選ばれる少なくとも1種の置換基を有するビニルポリマー及びコポリマー；

(ii) 少なくとも1つの親水性のヒドロキシル含有反復単位と少なくとも1つの疎水性のアルキル又はアリール含有反復単位のビニルコポリマー、ポリビニルアルコール；

(iii) 少なくとも非加水分解（酢酸ビニル）形の反復単位の部分を有す

るポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールポリ酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルピロリドン、コポビドン、アクリレート及びメタクリル酸コポリマー、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー；、並びに

(iv) ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー。

[30]

前記非イオン性ポリマーが、中性セルロース系ポリマーである、[27]に記載の固体分散体。

[31]

前記中性セルロース系ポリマーが、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシエチルエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種である、[30]に記載の固体分散体。

[32]

前記非イオン性ポリマーが、中和された酸性ポリマーである、[27]に記載の固体分散体。

[33]

前記中和された酸性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースエチルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、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 (ヒプロメロースアセテートサクシネート: HPMCAS)、ヒドロキシプロピルメチルアセテートマレエート、ヒドロキシプロピルメチルトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、メタクリル酸/エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸/メタクリル酸メチルコポリマー、及びメタクリル酸コポリマーからなる

群より選択される少なくとも1種である、[32]に記載の固体分散体。

[34]

前記イオン性ポリマーが、酸性ポリマー及び塩基性ポリマーからなる群より選ばれる少なくとも1種である、[24]に記載の固体分散体。

[35]

前記酸性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースエチルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、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（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルアセテートマレエート、ヒドロキシプロピルメチルトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、メタクリル酸／エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー、及びメタクリル酸コポリマーからなる群より選択される少なくとも1種である、[25]又は[34]に記載の固体分散体。

[36]

前記塩基性ポリマーが、アミノアルキルメタクリル酸コポリマーE、及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートからなる群より選択される少なくとも1種である、[26]又は[34]に記載の固体分散体。

[37]

前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース骨格を有するポリマー、ポビドン骨格を有するポリマー、及びブロック共重合体ポリマーからなる群より選択される少なくとも1種である、[1]～[22]のいずれかに記載の固体分散体。

[38]

前記ポリマーが、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（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC

)、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー、メタクリル酸／メチルメタクリレートコポリマー、及びメタクリル酸／エチルアクリレートコポリマーからなる群より選択される少なくとも1種である、[37]に記載の固体分散体。

[39]

前記固体分散体0.5gを5mLメスシリンダーに静かに充填することで得られる粉体の体積から算出したかさ密度が0.15g/mL以上である、

[1]～[38]のいずれかに記載の固体分散体。

[40]

40℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されない、[1]～[39]のいずれかに記載の固体分散体。

[41]

80℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されない、[1]～[40]のいずれかに記載の固体分散体。

[42]

試験液として溶出試験第2液を使用し、試験液温度37.0℃、振幅頻度30回/分の条件下における崩壊試験による崩壊時間が1000秒以下である、[1]～[41]のいずれかに記載の固体分散体。

[43]

前記固体分散体中の前記分散対象物質の含有量が、固体分散体全量を基準として、50質量%超100質量%未満である、[1]～[42]のいずれかに記載の固体分散体。

[44]

[1]～[43]のいずれかに記載の固体分散体を含む、医薬組成物。

[45]

成型された固体である、[44]に記載の医薬組成物。

[46]

前記固体分散体の含有量が、医薬組成物全量を基準として、99質量%以下である、[44]又は[45]に記載の医薬組成物。

[47]

pH6.5、圧力1atm、温度25℃の水に対する溶解度が10mg/mL以下である、[44]～[46]のいずれかに記載の医薬組成物。

[48]

40℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されない、[44]～[47]のいずれかに記載の医薬組成物。

[49]

80℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されない、[44]～[48]のいずれかに記載の医薬組成物。

[50]

試験液として溶出試験第2液を使用し、試験液温度37.0℃、振幅頻度30回/分の条件下における崩壊試験による崩壊時間が1000秒以下である、[44]～[49]のいずれかに記載の医薬組成物。

[51]

更に界面活性剤を含む、[44]～[50]のいずれかに記載の医薬組成物。

[52]

前記界面活性剤が医薬的に許容可能な界面活性剤である、[51]に記載の医薬組成物。

[53]

前記界面活性剤が、直鎖状炭化水素基を有する、[51]又は[52]に記載の医薬組成物。

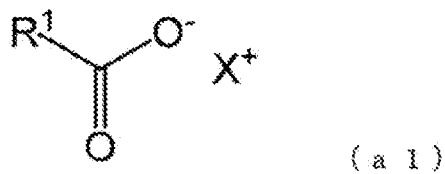
[54]

前記直鎖状炭化水素基に含まれる炭素数が5以上17以下である、[51]～[53]のいずれかに記載の医薬組成物。

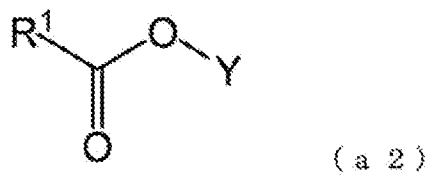
[55]

前記界面活性剤が下記一般式(a1)～(a3)のいずれかで表される、[51]又は[52]に記載の医薬組成物。

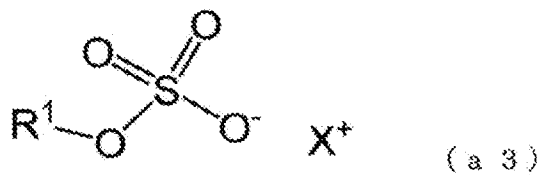
[化1]



[化2]

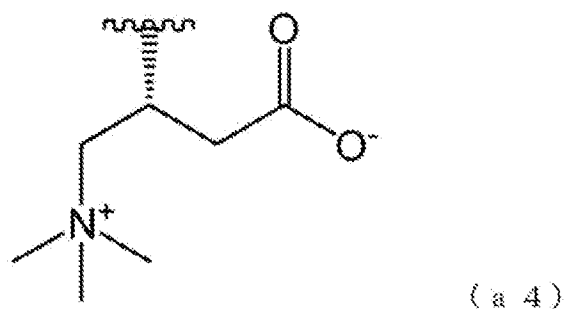


[化3]



[一般式(a1)～(a3)中、R¹は置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和の、直鎖状の炭素原子数5以上17以下の炭化水素基を示し、Xはナトリウム又はカリウムを示し、Yは下記式(a4)で表される基又はその立体異性体を示す]

[化4]



[式 (a 4) 中、

[化5]

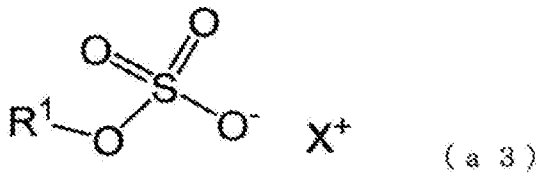


は結合手を示す。]

[56]

前記界面活性剤が下記一般式 (a 3) で表される、[51] 又は [52] に記載の医薬組成物。

[化6]



[一般式 (a 3) 中、R¹は置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和の、直鎖状の炭素原子数5以上17以下の炭化水素基を示し、Xはナトリウム又はカリウムを示す]

[57]

前記界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウムである、[51] 又は [52] に記載の医薬組成物。

[58]

更に賦形剤を含む、[44] ~ [57] のいずれかに記載の医薬組成物。

[59]

更に崩壊剤を含む、[44] ~ [58] のいずれかに記載の医薬組成物。

[60]

(1) 分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散対象物質、及び(2)ポリマーを、前記分散対象物質の総質量に対する前記ポリマーの総質量の比が1.0より小さい量で含む混合物中の溶媒を噴霧乾燥により蒸発させる工程を含む、固体分散体の製造方法。

[61]

前記溶媒が前記分散対象物質及び前記ポリマーを溶解することができる、
[60]に記載の製造方法。

[62]

前記溶媒が、水、アルコール類、ケトン類、エステル類、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、1, 1, 1-トリクロロエタン、及びテトラヒドロフランからなる群より選ばれる1つ以上である、[60]又は[61]に記載の製造方法。

[63]

前記溶媒がアルコール類である、[60]～[62]のいずれかに記載の製造方法。

[64]

前記溶媒がケトン類である、[60]～[62]のいずれかに記載の製造方法。

[65]

前記溶媒がエステル類である、[60]～[62]のいずれかに記載の製造方法。

[66]

前記アルコール類が、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、及びブタノールからなる群より選ばれる1つ以上である、[62]又は[63]のいずれかに記載の製造方法。

[67]

前記ケトン類が、アセトン、メチルエチルケトン及びメチルイソブチルケトンからなる群より選ばれる1つ以上である、[62]又は[64]に記載の製造方法。

[68]

前記エステル類が、酢酸エチル及びプロピルアセテートからなる群より選ばれる1つ以上である、[62]又は[65]に記載の製造方法。

[69]

図面の簡単な説明

- [0009] [図1]実施例 I - A - 1 の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- [図2]実施例 I - A - 4 の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- [図3]比較例 I - A - i i の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図4]実施例 V - G - 4 の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- [図5]実施例 V - J - 4 の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- [図6]比較例 V - G - 4 の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- [図7]比較例 V - J - 4 の固体分散体の X R D 測定結果を示すグラフである。
- [図8]実施例 I - A - 1 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- [図9]実施例 I - A - 2 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- [図10]実施例 I - A - 3 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図11]実施例 I - A - 4 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図12]実施例 I - A - 5 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図13]実施例 I - A - 6 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図14]比較例 I - A - i の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図15]比較例 I - A - i i の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- る。
- [図16]実施例 I - B - 4 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図17]実施例 I - C - 4 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。
- 。
- [図18]実施例 I - D - 4 の固体分散体の D S C 測定結果を示すグラフである。

- [図19]実施例Ⅰ－E－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図20]実施例Ⅰ－F－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図21]実施例Ⅰ－G－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図22]実施例Ⅰ－H－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図23]実施例Ⅰ－I－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図24]実施例Ⅰ－J－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図25]実施例Ⅰ－L－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図26]実施例Ⅴ－G－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図27]実施例Ⅴ－J－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図28]比較例Ⅴ－G－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図29]比較例Ⅴ－J－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図30]実施例Ⅰ－K－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図31]実施例Ⅴ－A－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフである
- [図32]実施例ⅤⅠ－A－4の固体分散体のDSC測定結果を示すグラフであ

る。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0011] 本明細書において「1つ又は複数の」とは、1つ又は2つ以上の数を意味する。「1つ又は複数の」が、ある基の置換基に関連する文脈で用いられる場合、この用語は、1つからその基が許容する置換基の最大数までの数を意味する。「1つ又は複数の」として具体的には、たとえば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、及び／又はそれより大きい数が挙げられる。

[0012] 本明細書において、範囲を示す「～」とはその両端の値を含み、例えば、「A～B」は、A以上であり、かつB以下である範囲を意味する。

[0013] 本明細書において、「約」という用語は、数値と組み合わせて使用される場合、その数値の+10%及び-10%の値範囲を意味する。

[0014] 本発明において、「及び／又は」との用語の意義は、「及び」と「又は」が適宜組み合わせられたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「A、B及び／又はC」には、以下の7通りのバリエーションが含まれる；(i) A、(ii) B、(iii) C、(iv) A及びB、(v) A及びC、(vi) B及びC、(vii) A、B及びC。

[0015] 本実施形態に係る固体分散体は、(1) 分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散対象物質、及び(2) ポリマーを含み、分散対象物質の総質量に対するポリマーの総質量の比が1.0より小さく、かつ、下記(i)又は(ii)を満たすものである。

(i) 分散対象物質のガラス転移温度と固体分散体のガラス転移温度が異なる；

(ii) 固体分散体のガラス転移温度が下記式(A)により表されるT_{ga}の値に対して94.5%以上105.5%以下である；

[数2]

$$T_{ga} = \frac{w_c}{w_a} \times T_{gc} + \frac{w_p}{w_a} \times T_{gp} \quad \dots \text{式 (A)}$$

式 (A) 中、 T_{gc} は分散対象物質のガラス転移温度、 T_{gp} はポリマーのガラス転移温度、 W_a は固体分散体の総質量、 W_c は固体分散体中に含まれる分散対象物質の総質量、 W_p は固体分散体中に含まれるポリマーの総質量をそれぞれ表す。

[0016] (分散対象物質)

本実施形態に係る分散対象物質の分子量は、 1000 g/mol 以上 5000 g/mol 以下であればよい。本明細書における分子量は、化合物分子を構成する原子の原子量の総和 (単位: 「 g/mol 」) を意味し、分子構造式に含まれる原子の原子量の総和を算出することで得られる (単位 「 g/mol 」)。本明細書においては分子量の単位を省略することがある。なお、分子量は、例えば、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) により測定することができる。

[0017] 本実施形態に係る分散対象物質の分子量は、例えば、 1100 g/mol 以上、 1200 g/mol 以上、 1300 g/mol 以上、又は 1400 g/mol 以上であってよい。また、本実施形態に係る分散対象物質の分子量は、例えば、 4000 g/mol 以下、 3000 g/mol 以下、 2500 g/mol 以下、 2000 g/mol 以下、 1800 g/mol 以下、 1600 g/mol 以下、又は 1500 g/mol 以下であってよい。本実施形態に係る分散対象物質の分子量の範囲として、例えば、 1000 g/mol 以上 4000 g/mol 以下、 1000 g/mol 以上 3000 g/mol 以下、 1100 g/mol 以上 2500 g/mol 以下、 1200 g/mol 以上 2000 g/mol 以下、 1300 g/mol 以上 1800 g/mol 以下、 1400 g/mol 以上 1600 g/mol 以下、又は 1400 g/mol 以上 1500 g/mol 以下を例示できる。本実施形態に係る分散対象物質の分子量は、例えば、 1000 g/mol ~ 5000 g/mol であり、好ましくは 1200 g/mol ~ 2000 g/mol 以下であり、より好ましくは 1300 g/mol ~ 1800 g/mol であり、最も好ましくは 1400 g/mol ~ 1600 g/mol である。分子量が上記範囲に

ある場合、分散対象物質が結晶化しにくく、非晶質安定性に優れる。

[0018] 本実施形態に係る分散対象物質は、本実施形態に係る固体分散体中で非晶質として存在している。本明細書における非晶質とは、長距離秩序を持たない物質をいう。分散対象物質が非晶質であることは、例えば、固体分散体に対して後述の実施例に記載したX線回折（XRD）測定を実施し、XRDスペクトルがブロードな回折パターン、あるいは回折ピークの認められないハローパターンを示すこと、言い換えれば鋭い回折パターンを示さないことで確認することができる。

[0019] 本明細書における非晶質安定性とは、固体分散体中に存在する分散対象物質が上記非晶質の状態を保つことが可能な時間の長さをいう。非晶質安定性は、固体分散体を一定条件下、例えば、40℃及び75%RHの条件、80℃及び75%RHの条件、又は40℃及び85%RHの条件などの条件下で保管し、その後に固体分散体中の分散対象物質が非晶質の状態を保っているか調べることで測定することができる。具体的には、実施例に記載の物理安定性試験により測定することができる。また、医薬組成物の物理安定性は、当該医薬組成物に含まれる固体分散体の物理安定性により支配されるため、医薬組成物を上記物理安定性試験に供することで、当該医薬組成物に含まれる固体分散体の物理安定性を測定することができる。また、逆に固体分散体の物理安定性を測定することにより、当該固体分散体が含まれる医薬組成物の物理安定性を知ることができる。

[0020] 本実施形態に係る分散対象物質のガラス転移温度（T_gc）は、例えば、90℃以上、100℃以上、110℃以上、120℃以上、130℃以上、135℃以上、又は140℃以上であってよい。本実施形態に係る分散対象物質のガラス転移温度（T_gc）は、例えば、180℃以下、175℃以下、170℃以下、165℃以下、又は160℃以下であってよい。本実施形態に係る分散対象物質のガラス転移温度（T_gc）の範囲として、例えば、90℃以上180℃以下、100℃以上175℃以下、110℃以上170℃以下、120℃以上165℃以下、130℃以上160℃以下、135℃

以上160℃以下、又は140℃以上160℃以下を例示できる。本実施形態に係る分散対象物質のガラス転移温度（ T_g ）は、例えば90℃～180℃であり、好ましくは100℃～175℃であり、より好ましくは120℃～170℃であり、最も好ましくは130℃～165℃である。ガラス転移温度が上記範囲にある場合、分散対象物質が結晶化しにくく、非晶質安定性に優れる。本明細書において、ガラス転移温度（℃）は、後述の実施例に記載した示差走査熱量測定（DSC）により測定される値を意味する。具体的には、示差走査熱量測定により取得される Rev Heat Flow [mW] 曲線を温度 [℃] で一次微分して得られる値のうち、最も値が小さくなる点に相当する温度がガラス転移温度である。なお、一次微分して得られる値のうち、最も値が小さくなる点を求める際には、DSC測定開始付近におけるノイズは除外した上で最も値が小さくなる点を決定する。

[0021] 本実施形態に係る分散対象物質は、50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度が10mg/mL以下であってよく、0mg/mLを超える値であってよい。本実施形態に係る分散対象物質の50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度は、例えば、5mg/mL以下、2.5mg/mL以下、2mg/mL以下、1mg/mL以下、0.5mg/mL以下、0.25mg/mL以下、0.1mg/mL以下、0.05mg/mL以下、0.025mg/mL以下、0.01mg/mL以下、0.005mg/mL以下、0.0025mg/mL以下、又は0.001mg/mL以下であってよい。また、0.0001mg/mL以上、0.0005mg/mL以上、0.001mg/mL以上であってよい。本実施形態に係る分散対象物質は、50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度は、例えば0mg/mLを超え、10mg/mL以下であり、好ましくは0mg/mLを超え、1mg/mL以下であり、より好ましくは0mg/mLを超え、0.1mg/mL以下であり、最も好ましくは0mg/mLを超え、0.05mg/mL以下である。分散対象物質の50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25

°C、1 a t mにおける溶解度は、例えば、後述の実施例に記載した方法により測定することができる。

[0022] 本実施形態に係る分散対象物質は、生物薬剤学分類システム (B i o p h a r m a c e u t i c s C l a s s i f i c a t i o n S y s t e m) でクラス I I 又はクラス I V に分類される化合物であってよい。B C S は、医薬品をその溶解性及び吸収率に基づいて4つのクラス (クラス I ~ クラス I V) に分類することで、当該医薬品の消化管吸収特性を予測する指針である。

[0023] B C S における溶解性 (D_0 : D o s e N u m b e r) は、 $D_0 = 1$ を境界として、 $D_0 \leq 1$ のときに溶解性が高い (高い溶解性) と判定され、 $D_0 \geq 1$ のときに溶解性が低い (低い溶解性) と判定される。B C S における吸収率 (F_a : 消化管から吸収される率) は、90%の吸収率を境界として、 $F_a \leq 0.9$ のときに吸収率が低い (低い吸収率) と判定され、 $F_a \geq 0.9$ のときに吸収率が高い (高い吸収率) と判定される。B C S のクラス I ~ クラス I V は、以下のように定義される。

クラス I : 高い溶解性 ($D_0 \leq 1$) かつ高い吸収率 ($F_a \geq 0.9$)

クラス I I : 低い溶解性 ($D_0 \geq 1$) かつ高い吸収率 ($F_a \geq 0.9$)

クラス I I I : 高い溶解性 ($D_0 \leq 1$) かつ低い吸収率 ($F_a \leq 0.9$)

クラス I V : 低い溶解性 ($D_0 \geq 1$) かつ低い吸収率 ($F_a \leq 0.9$)

[0024] 本実施形態に係る分散対象物質は、ペプチド化合物であってよい。本明細書において、「ペプチド化合物」は、アミノ酸残基がアミド結合又はエステル結合によって連結されるペプチド化合物であれば特に限定されない。ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基数は、例えば、5以上、7以上、8以上、9以上、又は10以上であってよい。ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基数はまた、30以下、25以下、20以下、15以下、14以下、13以下、又は12以下であってよい。ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基数は、例えば、5以上30以下、7以上25以下、8以上15以下、9以上14以下、9以上13以下、又は11であってもよい。ペプチド化合物を構

成するアミノ酸残基数は、例えば5～30であり、好ましくは9～15であり、より好ましくは10～14であり、最も好ましくは11～13である。ペプチド化合物は、分岐構造を有していてもよい。

- [0025] 本明細書において、「アミノ酸」には、天然アミノ酸、及び非天然アミノ酸が含まれる。また、本明細書において、「アミノ酸残基」には、天然アミノ酸残基、及び非天然アミノ酸残基が含まれる。
- [0026] 天然アミノ酸とは、グリシン (Gly)、アラニン (Ala)、セリン (Ser)、トレオニン (Thr)、バリン (Val)、ロイシン (Leu)、イソロイシン (Ile)、フェニルアラニン (Phe)、チロシン (Tyr)、トリプトファン (Trp)、ヒスチジン (His)、グルタミン酸 (Glu)、アスパラギン酸 (Asp)、グルタミン (Gln)、アスパラギン (Asn)、システイン (Cys)、メチオニン (Met)、リシン (Lys)、アルギニン (Arg)、及びプロリン (Pro) を指す。
- [0027] 非天然アミノ酸は特に限定されないが、 β -アミノ酸、D型アミノ酸、N置換アミノ酸 (Proを除く。)、 α , α -ジ置換アミノ酸、側鎖が天然アミノ酸と異なるアミノ酸、ヒドロキシカルボン酸等が例示される。本明細書において、非天然のN置換アミノ酸は、Pro以外のN置換アミノ酸を意味する。
- [0028] 本明細書におけるアミノ酸としては、任意の立体配置が許容される。アミノ酸の側鎖の選択は特に制限を設けないが、水素原子の他にも例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アララルキル基、ヘテロアララルキル基、シクロアルキル基、スピロ結合したシクロアルキル基から自由に選択される。それぞれには置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、又はP原子を含む任意の置換基の中から独立して1つ又は2つ以上自由に選択されてよい。すなわち、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アララルキル基、シクロアルキル基等、又はオキソ、ア

ミノカルボニル、ハロゲン原子等が例示される。一実施形態に係るアミノ酸は、同一分子内にカルボキシ基とアミノ基を有する化合物であってよい（この場合であっても、プロリン、ヒドロキシプロリンのようなイミノ酸もアミノ酸に含まれる。）。

[0029] 本明細書において「アルキル」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子（炭素及び水素原子以外の原子をいう。）又は不飽和の炭素-炭素結合を含有せず、水素及び炭素原子を含有するヒドロカルビル又は炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキルは直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキルとして好ましくは、炭素原子数1~20（ C_1-C_{20} 、以下「 C_p-C_q 」とは炭素原子数がp~q個であることを意味する）のアルキルであり、好ましくは C_1-C_{10} アルキル、より好ましくは C_1-C_6 アルキルが挙げられる。アルキルとして、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル（2-メチルプロピル）、n-ペンチル、s-ペンチル（1-メチルブチル）、t-ペンチル（1, 1-ジメチルプロピル）、ネオペンチル（2, 2-ジメチルプロピル）、イソペンチル（3-メチルブチル）、3-ペンチル（1-エチルプロピル）、1, 2-ジメチルプロピル、2-メチルブチル、n-ヘキシル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0030] ハロゲン由来の置換基としては、フルオロ（-F）、クロロ（-Cl）、ブromo（-Br）、ヨウド（-I）等が挙げられる。

[0031] O原子由来の置換基としては、ヒドロキシ（-OH）、オキシ（-OR）、カルボニル（-C(=O)-R）、カルボキシ（-CO₂H）、オキシカルボニル（-C(=O)-OR）、カルボニルオキシ（-O-C(=O)-R

)、チオカルボニル ($-C(=O)-SR$)、カルボニルチオ基 ($-S-C(=O)-R$)、アミノカルボニル ($-C(=O)-NHR$)、カルボニルアミノ ($-NH-C(=O)-R$)、オキシカルボニルアミノ ($-NH-C(=O)-OR$)、スルホニルアミノ ($-NH-SO_2-R$)、アミノスルホニル ($-SO_2-NHR$)、スルファモイルアミノ ($-NH-SO_2-NHR$)、チオカルボキシ ($-C(=O)-SH$)、カルボキシカルボニル ($-C(=O)-CO_2H$) が挙げられる。

[0032] オキシ ($-OR$) の例としては、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ等が挙げられる。

[0033] カルボニル ($-C(=O)-R$) の例としては、ホルミル ($-C(=O)-H$)、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アラルキルカルボニル等が挙げられる。

[0034] オキシカルボニル ($-C(=O)-OR$) の例としては、アルキルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0035] カルボニルオキシ ($-O-C(=O)-R$) の例としては、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0036] チオカルボニル ($-C(=O)-SR$) の例としては、アルキルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、ヘテロアリールチオカルボニル、アラルキルチオカルボニル等が挙げられる。

[0037] カルボニルチオ ($-S-C(=O)-R$) の例としては、アルキルカルボニルチオ、シクロアルキルカルボニルチオ、アルケニルカルボニルチオ、ア

ルキニルカルボニルチオ、アリールカルボニルチオ、ヘテロアリールカルボニルチオ、アラルキルカルボニルチオ等が挙げられる。

[0038] アミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}$) の例としては、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル等が挙げられる。これらに加えて、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}$ 中のN原子と結合したH原子が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0039] カルボニルアミノ ($-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$) の例としては、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ等が挙げられる。これらに加えて $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 中のN原子と結合したH原子が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0040] オキシカルボニルアミノ ($-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$) の例としては、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルコキシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、アルキニルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、アラルキルオキシカルボニルアミノ等が挙げられる。これらに加えて、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 中のN原子と結合したH原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0041] スルホニルアミノ ($-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$) の例としては、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ等が挙げられる。これら

に加えて、 $-NH-SO_2-R$ 中のN原子と結合したH原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0042] アミノスルホニル ($-SO_2-NHR$) の例としては、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、アルケニルアミノスルホニル、アルキニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル等が挙げられる。これらに加えて、 $-SO_2-NHR$ 中のN原子と結合したH原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0043] スルファモイルアミノ ($-NH-SO_2-NHR$) の例としては、アルキルスルファモイルアミノ、シクロアルキルスルファモイルアミノ、アルケニルスルファモイルアミノ、アルキニルスルファモイルアミノ、アリールスルファモイルアミノ、ヘテロアリールスルファモイルアミノ、アラルキルスルファモイルアミノ等が挙げられる。さらに、 $-NH-SO_2-NHR$ 中のN原子と結合した2つのH原子はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びアラルキルからなる群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく、またこれらの2つの置換基は環を形成してもよい。

[0044] S原子由来の置換基として、チオール ($-SH$)、チオ ($-S-R$)、スルフィニル ($-S(=O)-R$)、スルホニル ($-S(O)_2-R$)、スルホ ($-SO_3H$)、ペンタフルオロスルファニル ($-SF_5$) 等が挙げられる。

[0045] チオ ($-S-R$) の例としては、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ等が挙げられる。

[0046] スルフィニル ($-S(=O)-R$) の例としては、アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アラルキ

ルスルフィニル等が挙げられる。

[0047] スルホニル ($-S(O)_2-R$) の例としては、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル等が挙げられる。

[0048] N原子由来の置換基として、アジド ($-N_3$ 、「アジド基」ともいう)、シアノ ($-CN$)、1級アミノ ($-NH_2$)、2級アミノ ($-NH-R$)、3級アミノ ($-NR(R')$)、アミジノ ($-C(=NH)-NH_2$)、置換アミジノ ($-C(=NR)-NR'R''$)、グアニジノ ($-NH-C(=NH)-NH_2$)、置換グアニジノ ($-NR-C(=NR''')-NR'R''$)、アミノカルボニルアミノ ($-NR-CO-NR'R''$) 等が挙げられる。

[0049] 2級アミノ ($-NH-R$) の例としては、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ等が挙げられる。

[0050] 3級アミノ ($-NR(R')$) の例としては、例えばアルキル (アラルキル) アミノなど、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル等の中からそれぞれ独立して選択される、任意の2つの置換基を有するアミノ基が挙げられ、これらの任意の2つの置換基は環を形成してもよい。

[0051] 置換アミジノ ($-C(=NR)-NR'R''$) の例としては、N原子上の3つの置換基R、R'、及びR''が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、例えばアルキル (アラルキル) (アリール) アミジノ等が挙げられる。

[0052] 置換グアニジノ ($-NR-C(=NR''')-NR'R''$) の例としては、R、R'、R''、及びR'''が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、及びこれらが環を形成した基等が挙げられる。

- [0053] アミノカルボニルアミノ ($-NR-CO-NR'R''$) の例としては、R、R'、及びR''が、水素原子、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、及びこれらが環を形成した基等が挙げられる。
- [0054] B原子由来の置換基として、ボリル ($-BR(R')$)、及びジオキシボリル ($-B(OR)(OR')$) 等が挙げられる。これらの2つの置換基R及びR'は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルなどの中からそれぞれ独立して選択された基、又はこれらが環を形成した基であってもよい。具体的には、環状ボリル基が挙げられ、さらに具体的には、ピナコラートボリル基、ネオペンタンジオラートボリル基、カテコラートボリル基等が挙げられる。
- [0055] アミノ酸の主鎖アミノ基は、非置換 ($-NH_2$) でも、置換されていてもよい (すなわち、 $-NHR$ 。Rは、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基等を示し、またプロリンのようにN原子に結合した炭素鎖と α 位の炭素原子とが環を形成していてもよい。)。
- [0056] 本明細書において、主鎖アミノ基が置換されているアミノ酸を「N置換アミノ酸」と称する。本明細書における「N置換アミノ酸」としては、好ましくはN-アルキルアミノ酸、N-C₁-C₆アルキルアミノ酸、N-C₁-C₅アルキルアミノ酸、N-C₁-C₄アルキルアミノ酸、N-C₁-C₃アルキルアミノ酸、N-エチルアミノ酸、N-メチルアミノ酸、N-C₇-C₁₄アラルキルアミノ酸、N-ベンジルアミノ酸、N-フェネチルアミノ酸が例示されるが、これらに限定されるものではない。
- [0057] 本明細書におけるN置換アミノ酸の窒素原子上の置換基 (上述した $-NHR$ のR) として具体的には、アルキル基 (好ましくはC₁-C₆アルキル基、より好ましくはC₁-C₄アルキル基、より好ましくはC₁-C₃アルキル基、更に好ましくはエチル基又はメチル基)、C₇-C₁₄アラルキル基、ベンジル基、フェネチル基等が例示される。N置換アミノ酸の窒素原子上の置換基と

しては、エチル基又はメチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい（すなわち、N置換アミノ酸として、Nメチルアミノ酸が特に好ましい）。

[0058] 本明細書における「炭化水素基」とは、炭素原子と水素原子でできた構造をいう。

[0059] 本明細書における「アミノ酸」にはそれぞれに対応する全ての同位体を含む。「アミノ酸」の同位体は、少なくとも1つの原子が、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で置換されたものである。本明細書の「アミノ酸」に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。全ての割合の放射性又は非放射性の同位元素を含有する本明細書の化合物は、本発明の範囲に包含される。

[0060] 本実施形態に係るペプチド化合物に含まれる非天然アミノ酸残基数は、例えば、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上又は10以上であってよい。また、本実施形態に係るペプチド化合物に含まれる非天然アミノ酸残基数は、例えば、30以下、25以下、20以下、15以下、14以下、13以下又は12以下であってよい。本実施形態に係るペプチド化合物に含まれる非天然アミノ酸残基数の範囲としては、例えば、1以上30以下、2以上25以下、3以上20以下、4以上15以下、5以上14以下、6以上13以下、7以上12以下、又は11を例示できる。本実施形態に係るペプチド化合物に含まれる非天然アミノ酸残基数は、例えば1～30、好ましくは3～15であり、より好ましくは5～12であり、最も好ましくは7～10である。

[0061] 本実施形態に係るペプチド化合物に含まれるN置換アミノ酸残基数は、例えば、1以上、2以上、3以上、4以上、又は5以上であってよい。本実施形態に係るペプチド化合物に含まれるN置換アミノ酸残基数は、例えば1以上、好ましくは2以上、より好ましくは3以上、最も好ましくは5以上である。

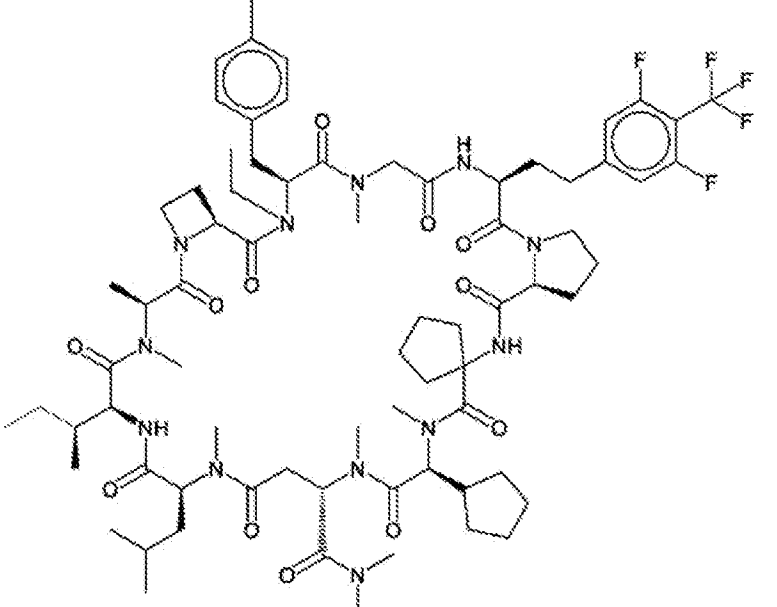
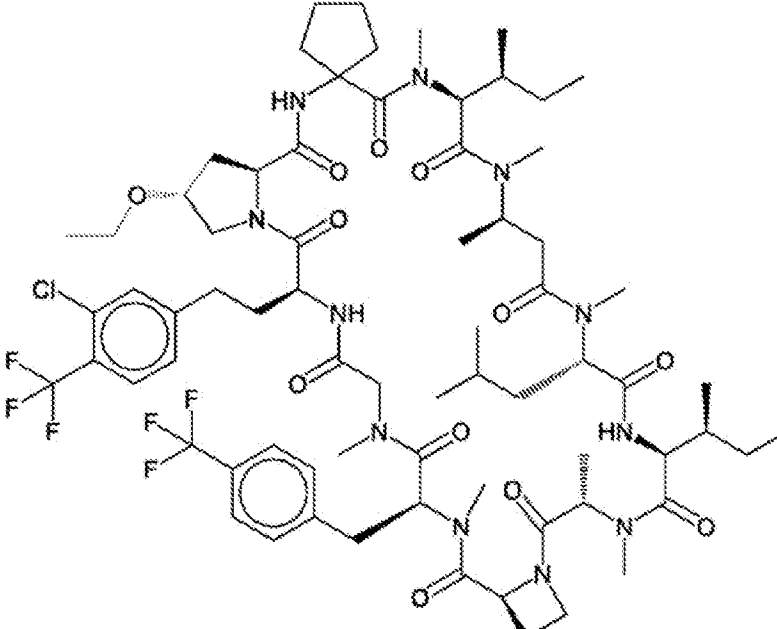
[0062] 本実施形態に係るペプチド化合物は、環状部を有するペプチド化合物（本明細書において「環状ペプチド化合物」と称することもある。）であってもよい。本明細書において、ペプチド化合物の「環状部」とは、4以上のアミノ酸残基が連結され、形成されている環状の部分の意味する。環状ペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数は、例えば、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、又は10以上であってよい。また、環状ペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数は、例えば、15以下、14以下、13以下、又は12以下であってよい。環状ペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数としては、例えば、5以上15以下、6以上15以下、7以上15以下、8以上15以下、9以上15以下、10以上15以下、5以上14以下、6以上14以下、7以上14以下、8以上14以下、9以上14以下、10以上14以下、5以上13以下、6以上13以下、7以上13以下、8以上13以下、9以上13以下、10以上13以下、5以上12以下、6以上12以下、7以上12以下、8以上12以下、9以上12以下、10以上12以下、5以上11以下、6以上11以下、7以上11以下、8以上11以下、9以上11以下、10以上11以下、又は11が例示できる。また、環状ペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数は、例えば5～15であり、好ましくは9～15であり、より好ましくは10～14であり、最も好ましくは11～13である。環状部は、アミド結合、炭素-炭素結合形成反応、S-S結合、チオエーテル結合、トリアゾール結合等の共有結合を介して形成されることが好ましく、アミノ酸残基が連結した直鎖状のペプチド化合物のN末端側の基とC末端側の基とを結合させて形成させることができる。具体的には、例えば、アミノ酸残基が連結した直鎖状のペプチド化合物のN末端側のアミノ基とC末端側のカルボキシ基とを結合させて形成させることができる。環化は、アミド結合のような炭素-窒素結合による環化、エステル結合及びエーテル結合のような炭素-酸素結合による環化、チオエーテル結合のような炭素-硫黄結合による環化、炭素-炭素結合による環化、硫黄-硫黄結合による環化、又は複素環構築による環化など、

どのような形態であってもよい。これらのうちでは、アミド結合及び炭素－炭素結合などの共有結合を介した環化が好ましく、側鎖のカルボキシ基と主鎖のアミノ基によるアミド結合を介した環化がより好ましい。環化に用いられるカルボキシ基及びアミノ基等の位置は、主鎖上のものでも、側鎖上のものでもよく、環化可能な位置にあれば、特に制限されない。

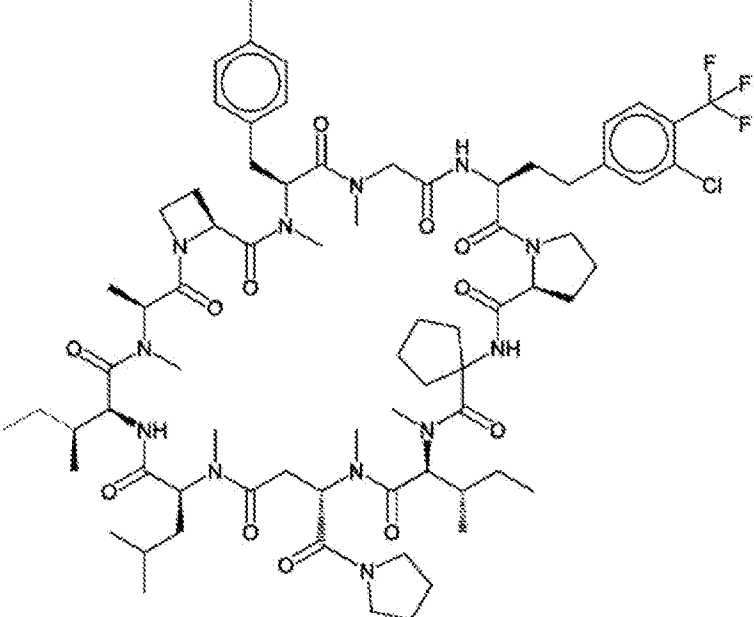
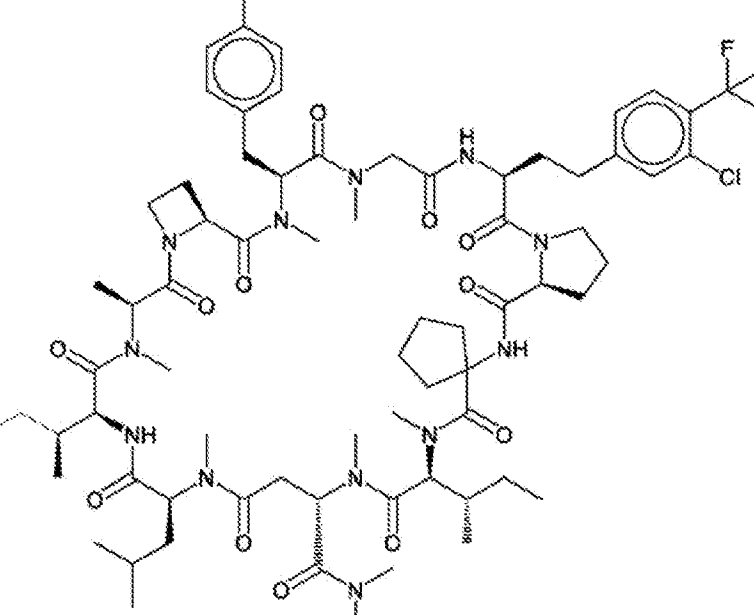
[0063] 本実施形態に係るペプチド化合物の具体例として、例えば、後述の実施例に記載の化合物Ⅰ～Ⅴを挙げることができる。

化合物Ⅰ～Ⅴの構造式は以下の通りである。

[表1]

化合物番号	構造式
化合物 I	 <p>The chemical structure of Compound I is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a piperidine ring, a pyrrolidine ring, and a cyclopentane ring. The structure is substituted with a 4-methylphenyl group, a 2,3,4-trifluorophenyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p>
化合物 II	 <p>The chemical structure of Compound II is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a piperidine ring, a pyrrolidine ring, and a cyclopentane ring. The structure is substituted with a 4-chloro-2,2,2-trifluorophenyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p>

[表2]

化合物番号	構造式
化合物 III	 <p>The chemical structure of Compound III is a complex, multi-ring system. It features a central chain of amide bonds connecting several nitrogen-containing rings. On the left side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group. This is linked to a pyrrolidine ring, which is further connected to a piperidine ring. The central part of the molecule consists of a chain of amide bonds, with a methyl group and a propyl group attached to one of the nitrogen atoms. On the right side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The rightmost part of the molecule is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The entire structure is highly symmetrical and complex, with multiple stereocenters indicated by wedged and dashed bonds.</p>
化合物 IV	 <p>The chemical structure of Compound IV is identical to the structure of Compound III. It features a central chain of amide bonds connecting several nitrogen-containing rings. On the left side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group. This is linked to a pyrrolidine ring, which is further connected to a piperidine ring. The central part of the molecule consists of a chain of amide bonds, with a methyl group and a propyl group attached to one of the nitrogen atoms. On the right side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The rightmost part of the molecule is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The entire structure is highly symmetrical and complex, with multiple stereocenters indicated by wedged and dashed bonds.</p>

www.daylight.com/dayhtml/doc/release_notes/index.html) を用いて計算することが挙げられる。

[0066] 本実施形態に係るペプチド化合物の ClogP は、24 以下であることがより好ましく、23 以下であることが更に好ましく、22 以下であることが更により好ましく、21 以下であることが更によりまた好ましく、20 以下であることが特に好ましい。本実施形態に係るペプチド化合物の ClogP の下限は、5 以上であることがより好ましく、6 以上であることが更に好ましく、7 以上であることが更により好ましく、8 以上であることが更によりまた好ましく、10 以上であることが特に好ましい。本実施形態に係るペプチド化合物の ClogP の範囲として、例えば、5 以上 24 以下、6 以上 23 以下、7 以上 22 以下、8 以上 21 以下、9 以上 20 以下、及び 10 以上 20 以下、11 以上 18 以下、11.2 以上 16.1 以下が例示される。本実施形態に係るペプチド化合物の ClogP の範囲は、例えば 4 ~ 25 であり、好ましくは 6 ~ 23 であり、より好ましくは 8 ~ 21 であり、最も好ましくは 9 ~ 20 である。

[0067] 本実施形態に係るペプチド化合物は、 $\text{ClogP} / \text{アミノ酸残基数}$ が 1.0 以上であることが好ましい。ここで「アミノ酸残基数」は、ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基の総数を意味する。例えば、環状部が 10 個のアミノ酸残基からなり、直鎖部が 1 アミノ酸残基からなる環状ペプチド化合物のアミノ酸残基数は 11 である。 $\text{ClogP} / \text{アミノ酸残基数}$ は、ペプチド化合物の ClogP を該ペプチド化合物に含まれるアミノ酸残基数で除すことにより算出される値である。例えば、ペプチド化合物の ClogP が 14.0、該ペプチド化合物に含まれるアミノ酸残基数が 7 のとき、該ペプチド化合物の $\text{ClogP} / \text{アミノ酸残基数}$ は 2.0 と計算される。

[0068] 本実施形態に係るペプチド化合物の $\text{ClogP} / \text{アミノ酸残基数}$ は、1.1 以上であることがより好ましく、1.2 以上であることが更に好ましい。本実施形態に係るペプチド化合物の $\text{ClogP} / \text{アミノ酸残基数}$ の上限は、

1.8以下であることが好ましく、1.7以下であることがより好ましく、1.6以下であることが更に好ましく、1.5以下であることが更に好ましい。本実施形態に係るペプチド化合物のClogP/アミノ酸残基数の範囲として、例えば、1.0以上1.8以下、1.0以上1.7以下、1.1以上1.6以下、及び1.1以上1.5以下が例示される。本実施形態に係るペプチド化合物のClogP/アミノ酸残基数は、例えば1.0~1.8であり、好ましくは1.0~1.7であり、より好ましくは1.1~1.6であり、最も好ましくは1.1~1.5である。

[0069] (ポリマー)

本実施形態に係るポリマーは、医薬的に許容されるポリマーであればよい。

[0070] 本実施形態に係るポリマーのガラス転移温度(T_gp)は、例えば、30℃以上、50℃以上、90℃以上、95℃以上、又は100℃以上、105℃以上、110℃以上、又は115℃以上であってよい。また、本実施形態に係るポリマーのガラス転移温度(T_gp)は、例えば、170℃以下、160℃以下、150℃以下、140℃以下、135℃以下、130℃以下、125℃以下、又は120℃以下であってよい。本実施形態に係るポリマーのガラス転移温度(T_gp)の範囲としては、例えば、30℃以上170℃以下、90℃以上140℃以下、100℃以上135℃以下、又は105℃以上130℃以下が例示できる。本実施形態に係るポリマーのガラス転移温度(T_gp)の範囲としては、例えば30℃~170℃であり、好ましくは90℃~140℃であり、より好ましくは100℃~135℃であり、最も好ましくは105℃~130℃である。

[0071] 本実施形態に係るポリマーの重量平均分子量は、例えば、3千以上、5千以上、1万以上、1万5千以上、又は2万以上であってよい。また、本実施形態に係るポリマーの重量平均分子量は、例えば、40万以下、20万以下、15万以下、10万以下、8万以下、7万以下、6万以下又は5万以下であってよい。本実施形態に係るポリマーの重量平均分子量の範囲として、例

例えば、3千以上40万以下、5千以上20万以下、1万以上15万以下、1万5千以上8万以下又は2万以上5万以下が例示できる。本実施形態に係るポリマーの重量平均分子量は、例えば3千～40万であり、好ましくは5千～20万以下であり、より好ましくは1万～8万以下であり、最も好ましくは1万5千以上5万以下である。なお、本明細書において、「重量平均分子量」は、サイズ排除クロマトグラフィーで測定される値を意味する。

[0072] 本発明に係る固体分散体で用いることのできるポリマーは、医薬的に許容されるものであるべきであり、また生理学的に関連するpH（例えば1～8）の水溶液中で少なくとも多少の溶解度を有するものが好ましい。1～8のpH範囲の少なくとも一部にわたって少なくとも約0.1mg/mLの水溶解度を有するほとんどあらゆるポリマーは適切であり得る。

[0073] 本実施形態に係るポリマーとして、例えば、非イオン性ポリマー及びイオン性ポリマーが挙げられる。非イオン性ポリマーとは、実質的にイオン性官能基を持たないポリマーである。「実質的にイオン性官能基がない」とは、ポリマーに共有結合しているイオン性基の数がポリマー1グラムあたり約0.05ミリ当量未満であることを意味する。好ましくはその数は中性ポリマー1グラムあたり約0.02ミリ当量未満である。「イオン性官能基」とは、1～8の生理学的関連pH範囲の少なくとも一部にわたって少なくとも約10%がイオン化される官能基を意味する。そのような基は約0～9のpKa値を有する。

[0074] 非イオン性ポリマーとして、例えば、中性非セルロース系ポリマー、中性セルロース系ポリマー、及び中和された酸性ポリマーが挙げられる。

[0075] 中性非セルロース系ポリマーとしては、例えば、

(i) ヒドロキシル、アルキルアシルオキシ、及び環状アミドを含む基からなる群より選ばれる少なくとも1種の置換基を有するビニルポリマー及びコポリマー、

(ii) 少なくとも1つの親水性のヒドロキシル含有反復単位と少なくとも1つの疎水性のアルキル又はアリール含有反復単位のビニルコポリマー、ポ

リビニルアルコール、

(i i i) 少なくとも非加水分解（酢酸ビニル）形の反復単位の部分を有するポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールポリ酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルピロリドン、コポビドン、アクリレート及びメタクリル酸コポリマー、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー、並びに

(i v) ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを挙げることができる。

[0076] 中性セルロース系ポリマーとしては、例えば、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCA）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシエチルエチルセルロースを挙げることができる。

[0077] 別の態様において、本発明で用いることのできるポリマーとしては、中和された酸性ポリマーが挙げられる。中和された酸性ポリマーについては、2002年6月17日出願の米国特許出願公開第2003-0054038号、発明の名称“Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers”に、より詳細に記載されている。前記特許出願の関連開示部分は引用によって本明細書に援用する。「酸性ポリマー」とは、相当数の酸性部分を有するあらゆるポリマーを意味する。一般に、相当数の酸性部分とは、ポリマー1グラムあたり約0.05ミリ当量以上の酸性部分であろう。「酸性部分」は、水に接触又は溶解された場合に水に水素カチオンを少なくとも部分的に供与でき、ゆえに水素イオン濃度を増大できるほど十分酸性のあらゆる官能基を含む。この定義は、約10未満のpKaを有するあらゆる官能基又は「置換基」（官能基がポリマーに共有結合している場合にそう呼ばれる）を含む。

[0078] 「中和された酸性ポリマー」とは、相当部分の「酸性部分」又は「酸性置

換基」が「中和されている」、すなわち脱プロトン化形で存在するあらゆる酸性ポリマーを意味する。モノプロトン酸（例えばカルボン酸）で置換されているポリマーの「中和度」 α は、中和されている、すなわち塩基によって脱プロトン化されているポリマー上の酸性部分のフラクションと定義される。典型的には、酸性ポリマーが「中和された酸性ポリマー」とみなされるには、 α は少なくとも約0.01（又は1%）、さらに好ましくは少なくとも約0.1（10%）、なおさらに好ましくは少なくとも約0.5（50%）、最も好ましくは少なくとも0.9（90%）（少なくとも90%の酸性部分が中和されているという意味）でなければならない。

[0079] 中和された酸性ポリマーとしては、例えば、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースエチルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、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（ヒプロメロースアセテートサクシネート：HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルアセテートマレエート、ヒドロキシプロピルメチルトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、メタクリル酸／エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー、及びメタクリル酸コポリマーを挙げることができる。

[0080] イオン性ポリマーとして、例えば、酸性ポリマー及び塩基性ポリマーが挙げられる。イオン性ポリマーは実質的にイオン性官能基を持ち、1～8の生理学的関連pH範囲の少なくとも一部にわたって少なくとも約10%がイオン化される。イオン性ポリマーは、イオン化されるpH範囲において、一般的に酸性ポリマー及び塩基性ポリマーに分類される。酸性ポリマー（又は腸溶性ポリマー）は、中性又はアルカリ性溶液に溶け、塩基性ポリマーは酸性又は中性溶液に溶ける性質を持つポリマーである。

[0081] 酸性ポリマーとしては、例えば、セルロースアセテートフタレート、セル

ロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースエチルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、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（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルアセテートマレエート、ヒドロキシプロピルメチルトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、メタクリル酸／エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー、及びメタクリル酸コポリマーを挙げることができる。

[0082] 塩基性ポリマーとしては、例えば、アミノアルキルメタクリル酸コポリマーE、及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを挙げることができる。

[0083] 本実施形態に係るポリマーは、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0084] 本実施形態に係るポリマーとして、ヒドロキシプロピルセルロース骨格を有するポリマー、ポビドン骨格を有するポリマー、及びブロック共重合体ポリマーからなる群より選択される少なくとも1種を使用してもよく、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（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー、メタクリル酸／メチルメタクリレートコポリマー、及びメタクリル酸／エチルアクリレートコポリマーからなる群より選択される少なくとも1種を使用してもよい。

[0085] （賦形剤）

本実施形態に係る賦形剤は、本発明による効果を損なわない損なわない範囲において、医薬的に許容されるものであるべきであり、例えば、コーンスターチなどのデンプン類、乳糖、ブドウ糖、マンニトール等を挙げることができる。

[0086] （崩壊剤）

本実施形態に係る崩壊剤は、本発明による効果を損なわない損なわない範囲において、医薬的に許容されるものであるべきであり、例えば、低置換度ヒドロキシプロプルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。

[0087] (固体分散体)

本実施形態に係る固体分散体は、分散対象物質及びポリマーにより構成され、分散対象物質がポリマー中に分散している。分散対象物質はポリマー中に均一に分散していることが好ましい。また、分散対象物質はポリマー中に微細な単位で分散していることが好ましく、分子レベルで分散していることがより好ましい。

[0088] 本実施形態に係る固体分散体は、下記(Ⅰ)又は(ⅠⅠ)を満たす。

(Ⅰ) 分散対象物質のガラス転移温度(T_{gc})と固体分散体のガラス転移温度が異なる；

(ⅠⅠ) 固体分散体のガラス転移温度が下記式(A)により表される T_{ga} の値に対して94.5%以上105.5%以下である；

[数3]

$$T_{ga} = \frac{W_c}{W_a} \times T_{gc} + \frac{W_p}{W_a} \times T_{gp} \quad \dots \text{式 (A)}$$

式(A)中、 T_{gc} は分散対象物質のガラス転移温度、 T_{gp} はポリマーのガラス転移温度、 W_a は固体分散体の総質量、 W_c は固体分散体中に含まれる分散対象物質の総質量、 W_p は固体分散体中に含まれるポリマーの総質量をそれぞれ表す。

[0089] 分散対象物質のガラス転移温度(T_{gc})と固体分散体のガラス転移温度は通常異なり、1℃以上異なっていてよく、2℃以上異なっていてよく、3℃以上異なっていてよく、4℃以上異なっていてよく、5℃以上異なっていてよく、8度以上異なっていてよく、10℃以上異なっていてよく、15℃以上異なっていてよく、20℃以上異なっていてよく、25℃以上異なっていてよく、30℃以上異なっていてよい。分散対象物質のガラス転移温度(

T_{g c})と固体分散体のガラス転移温度は、例えば1℃以上異なっており、好ましくは2℃以上異なっており、より好ましくは3℃以上異なっており、最も好ましくは5度以上異なっている。分散対象物質のガラス転移温度(T_{g c})と固体分散体のガラス転移温度が異なれば、固体分散体中において分散対象物質が均一かつ微細な単位で分散していると推察できる。

[0090] 分散対象物質のガラス転移温度(T_{g c})は、固体分散体のガラス転移温度より高くてもよく、1℃以上高くてもよく、2℃以上高くてもよく、3℃以上高くてもよく、4℃以上高くてもよく、5℃以上高くてもよく、10℃以上高くてもよく、8度以上高くてもよく、15℃以上高くてもよく、20℃以上高くてもよく、25℃以上高くてもよく、30℃以上高くてもよい。分散対象物質のガラス転移温度(T_{g c})は、固体分散体のガラス転移温度より、例えば1℃以上高く、好ましくは2℃以上高く、より好ましくは3℃以上高く、最も好ましくは5度以上高い。

[0091] 固体分散体のガラス転移温度は、前記式(A)により表されるT_{g a}の値に対して、例えば94.5%以上105.5%以下であってよく、95%以上105%以下であってよく、96%以上104%以下であってよく、97%以上103%以下であってよく、98%以上102%以下であってよく、99%以上101%以下であってよく、100%であってよい。固体分散体のガラス転移温度は、前記式(A)により表されるT_{g a}の値に対して、例えば94.5%~105.5%であり、好ましくは95%~105%であり、より好ましくは96%~104%であり、最も好ましくは97%~103%である。

固体分散体のガラス転移温度は、前記式(A)により表されるT_{g a}の値に対して、例えば94.5%以上105.5%以下であってよく、95.0%以上105.0%以下であってよく、96.0%以上104.0%以下であってよく、97.0%以上103.0%以下であってよく、98.0%以上102.0%以下であってよく、99.0%以上101.0%以下であってよく、100.0%であってよい。固体分散体のガラス転移温度は、前記

式 (A) により表される T_{ga} の値に対して、例えば 94.5%~105.5% であり、好ましくは 95.0%~105.0% であり、より好ましくは 96.0%~104.0% であり、最も好ましくは 97.0%~103.0% である。

[0092] 本実施形態に係る固体分散体のガラス転移温度は、例えば、100℃以上、110℃以上、120℃以上、125℃以上、130℃以上、135℃以上又は140℃以上であってよい。本実施形態に係る固体分散体のガラス転移温度は、例えば、200℃以下、190℃以下、180℃以下、170℃以下、又は165℃以下であってよい。本実施形態に係る固体分散体のガラス転移温度の範囲として、例えば、100℃以上200℃以下、120℃以上180℃以下、130℃以上170℃以下、又は140℃以上165℃以下が例示できる。本実施形態に係る固体分散体のガラス転移温度は、例えば100℃~200℃、好ましくは120℃~180℃、より好ましくは130℃~170℃、最も好ましくは140℃~165℃である。

[0093] 本実施形態に係る固体分散体は、分散対象物質のガラス転移温度 (T_{gc}) が、ポリマーのガラス転移温度 (T_{gp}) を超えるものであってよい。具体的には、例えば、分散対象物質のガラス転移温度 (T_{gc}) が、ポリマーのガラス転移温度 (T_{gp}) より1℃以上、3℃以上、10℃以上、15℃以上、20℃以上、25℃以上、30℃以上、35℃以上、40℃以上、45℃以上、50℃以上、80℃以上、又は100℃以上高いものであってよい。分散対象物質のガラス転移温度 (T_{gc}) は、ポリマーのガラス転移温度 (T_{gp}) より、例えば10℃以上、好ましくは20℃以上、より好ましくは30℃以上、最も好ましくは40℃以上高い。

本実施形態においては、前記 T_{gc} が固体分散体のガラス転移温度より高く、固体分散体のガラス転移温度が前記 T_{gp} より高いことが好ましい。

また、例えば T_{gc} が110℃~180℃、固体分散体のガラス転移温度が100℃~170℃、 T_{gp} が30℃~170℃であってよく、好ましくは T_{gc} が120℃~175℃、固体分散体のガラス転移温度が110℃~1

70℃、T_{g p}が90℃～140℃であってよく、より好ましくはT_{g c}が130℃～170℃、固体分散体のガラス転移温度が120℃～165℃、T_{g p}が100℃～135℃であってよく、最も好ましくはT_{g c}が140℃～165℃、固体分散体のガラス転移温度が130℃～165℃、T_{g p}が105℃～130℃であってよい。

[0094] 本実施形態に係る固体分散体は、分散対象物質の総質量に対するポリマーの総質量の比が1.0より小さい。当該比は、例えば、0.90以下、0.80以下、0.70以下、0.60以下、0.50以下、0.40以下、0.30以下、0.20以下、0.10以下、0.010以下、又は0.0010以下であってよい。当該比の下限に特に制限はなく、例えば、0.00010以上である。分散対象物質の総質量に対するポリマーの総質量の比は、例えば1.0より小さく、好ましくは0.8以下、より好ましくは0.5以下、最も好ましくは0.4以下である。当該比は、例えば0を超える。分散対象物質の総質量に対するポリマーの総質量の比は、例えば0を超えて1.0より小さく、好ましくは0を超えて0.8以下、より好ましくは0を超えて0.5以下、最も好ましくは0を超えて0.4以下である。

[0095] 本実施形態に係る固体分散体中の分散対象物質の含有率は、固体分散体全量を基準として、例えば、50質量%を超え、55質量%以上、60質量%以上、62.5質量%以上、65質量%以上、70質量%以上、又は75質量%以上であってよい。本実施形態に係る固体分散体中の分散対象物質の含有率は、固体分散体全量を基準として、例えば、100質量%未満、99質量%以下、97.5質量%以下、95質量%以下、92.5質量%以下、90質量%以下、87.5質量%以下、85質量%以下、82.5質量%以下、又は80質量%以下であってよい。本実施形態に係る固体分散体中の分散対象物質の含有率の範囲として、例えば、固体分散体全量を基準として、50質量%を超え、100質量%未満、60質量%以上99質量%以下、65質量%以上95質量%以下、70質量%以上90質量%以下、又は75質量%以上85質量%以下を例示できる。本実施形態に係る固体分散体中の分散

対象物質の含有率は、固体分散体全量を基準として、例えば50質量%を超え100質量%未満、好ましくは60質量%以上99質量%以下、より好ましくは65質量%以上90質量%以下、最も好ましくは70質量%以上85質量%以下である。固体分散体中の分散対象物質の含有率は、例えば、後述の実施例に記載した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用した方法により測定することができる。

[0096] 本実施形態に係る固体分散体中のポリマーの含有率は、固体分散体全量を基準として、例えば、50質量%未満、45質量%以下、40質量%以下、38.5質量%以下、35質量%以下、30質量%以下、又は25質量%以下であってよい。本実施形態に係る固体分散体中のポリマーの含有率は、固体分散体全量を基準として、例えば、0質量%を超え、1質量%以上、2.5質量%以上、5質量%以上、7.5質量%以上、10質量%以上、12.5質量%以上、15質量%以上、17.5質量%以上、又は20質量%以上であってよい。本実施形態に係る固体分散体中のポリマーの含有率の範囲として、例えば、固体分散体全量を基準として、0質量%を超え、50質量%未満、1質量%以上40質量%以下、5質量%以上35質量%以下、10質量%以上30質量%以下、又は15質量%以上25質量%以下を例示できる。本実施形態に係る固体分散体中のポリマーの含有率は、固体分散体全量を基準として、例えば0質量%を超え50質量%未満、好ましくは1質量%以上40質量%以下、より好ましくは10質量%以上35質量%以下、最も好ましくは15質量%以上30質量%以下である。固体分散体中のポリマーの含有率は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用した方法により測定した固体分散体中に含まれる分散対象物質の含有率（質量%）を、100質量%から差し引くことで求めることができる。

[0097] 本実施形態に係る固体分散体は、前記固体分散体0.5gを5mLメスシリンダーに静かに充填することで得られる粉体の体積から算出したかさ密度が0.15g/mL以上であってよい。

[0098] 本実施形態に係る固体分散体は、40℃、75%RH条件下における物理

安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されないものであってよい。物理安定性試験は、後述の実施例に記載の方法により実施される試験である。具体的には、特定の温度及び湿度に保った環境下で固体分散体を所定期間保存し、所定期間経過後に、例えば、XRD測定によりハローパターンの有無を確認する試験である。本実施形態に係る固体分散体は、非晶質安定性に優れるため、40℃、75%RH条件下で試験開始後1ヶ月経過時点まで非晶質状態を保つことができる。

[0099] 同様に、本実施形態に係る固体分散体は、80℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されないものであってよい。

[0100] 本実施形態に係る固体分散体は、試験液として溶出試験第2液（0.2Mのリン酸二水素カリウム試液250mLに0.2Mの水酸化ナトリウム試液118mL及び水を加えて1000mLとした液体であり、そのpHは6.7以上6.9以下である）を使用し、試験液温度37.0℃、振幅頻度30回/分の条件下における崩壊試験による崩壊時間が1000秒以下であってよい。当該崩壊時間は、例えば、950秒以下、900秒以下、850秒以下、又は800秒以下であってよい。崩壊試験に供する固体分散体は、剤型が錠剤であることが好ましい。

[0101] （固体分散体の製造方法）

本実施形態に係る固体分散体は、例えば、分散対象物質及びポリマーを溶媒中で混合して混合溶液を調製する工程（混合工程）、並びに混合工程で得られた混合溶液から溶媒を除去し、分散対象物質及びポリマーを含む固体分散体を得る工程（取得工程）を備える製造方法により、製造することができる。

[0102] 分散対象物質及びポリマーとして、それぞれ上述した分散対象物質及びポリマーと同様のものを使用することができる。

[0103] 混合工程で使用する溶媒としては、分散対象物質及びポリマーを溶解できるものであればよく、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタ

ノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、及びブタノール)、ケトン(例えば、アセトン、メチルエチルケトン及びメチルイソブチルケトン)、エステル(例えば、酢酸エチル及びプロピルアセテート)、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、1, 1, 1-トリクロロエタン、及びテトラヒドロフラン等が挙げられる。溶媒は、1種単独で使用してもよく、2種以上を混合した混合溶媒として使用してもよい。

[0104] 取得工程では、例えば、噴霧乾燥(スプレードライ)装置(例えば、小型噴霧乾燥機B-290, BUCHI製)を使用した噴霧乾燥法により実施してもよい。噴霧乾燥の条件として、例えば、後述の実施例に記載の条件を例示することができる。

具体的には、例えば、分散対象物質及びポリマーを含む溶液を、噴霧乾燥機にて、インレット温度50-90℃(アウトレット温度45-55℃)、アスピレーター出力100%、ペリスタポンプ出力20-25%、スプレー空気流量計高さ25-30mmにて噴霧乾燥し、得られた粉末を真空乾燥機にて60℃、0Paで一晩乾燥することで固体分散体の粉末を得ることができる。

[0105] 「噴霧乾燥」という用語は従来使用されており、広義には噴霧乾燥装置で液体混合物を小滴に砕き(噴霧)、混合物から溶媒を迅速に除去することを含む方法のことを言う。噴霧乾燥装置内では溶媒を液滴から蒸発させるための強い推進力が働いている。噴霧乾燥法及び噴霧乾燥装置は一般にPerry's Chemical Engineers' Handbook, 20-54~20-57ページ(第6版、1984)に記載されている。噴霧乾燥法及び装置に関する更なる詳細は、Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954) 及びMasters, Spray Drying Handbook (第4版、1985)に概説されている。溶媒蒸発のための強力な推進力は、一般的に噴霧乾燥装置内の溶媒の分圧を、乾燥する液滴の温度における溶媒の蒸気圧よりずっと

低く維持することによって提供される。これは、（１）噴霧乾燥装置内の圧力を部分真空（例えば0.01～0.50 atm）に維持する；又は（２）液滴を温かい乾燥ガスと混合する；又は（３）（１）と（２）の両方によって達成される。さらに溶媒の蒸発に必要な熱の少なくとも一部をスプレー溶液の加熱によって提供することもできる。

[0106] 溶媒を含有する供給原料は非常に多様な条件下で噴霧乾燥でき、それでもなお許容可能な性質を有する固体分散体を得ることができる。例えば、様々なタイプのノズルを用いてスプレー溶液を噴霧できる。そうすることによりスプレー溶液を噴霧乾燥チャンバに小滴の集まりとして導入することができる。形成される液滴が噴霧乾燥チャンバ壁に付着したり又はチャンバ壁を被覆しないように十分小さくて十分乾燥（溶媒の蒸発により）する限り、本質的にあらゆるタイプのノズルが溶液のスプレーに使用できる。

[0107] 最大の液滴サイズは噴霧乾燥器内の大きさ、形状及びフローパターンに応じて広く変動するが、一般的に液滴はノズルから吐出される際の直径が約500 μm未満であるべきである。固体分散体の形成に使用できるノズルの種類の例は、2流体ノズル、噴水型ノズル、フラットファン型ノズル、プレッシャーノズル及びロータリーアトマイザなどである。好適な態様ではプレッシャーノズルを使用する。詳細は2003年1月24日出願の米国公開特許出願第2003-0185893号に開示されており、前記出願特許は引用によって本明細書に援用する。

[0108] スプレー溶液はスプレーノズル（一つ又は複数）に広範な温度及び流速で供給できる。一般的に、スプレー溶液の温度は、溶媒の凝固点のすぐ上からその周囲圧力沸点の約20℃上（溶液の加圧により）までの中のいずれかの範囲であり得る。場合によってはそれより高いこともある。スプレーノズルへのスプレー溶液の流速は、ノズルの種類、噴霧乾燥器の大きさ及びスプレー乾燥条件（例えば乾燥ガスの入口温度及び流速）に応じて広く変動しうる。一般的に、噴霧乾燥法で溶媒をスプレー溶液から蒸発させるためのエネルギーは主として乾燥ガスに由来する。

- [0109] 乾燥ガスは原則的には本質的にあらゆるガスでよいが、安全上の理由と固体分散体中の薬物又はその他の物質の望まざる酸化を最小限にするために、窒素、窒素豊富化空気又はアルゴンのような不活性ガスを利用する。乾燥ガスは典型的には乾燥チャンバに約60℃～約240℃の温度で導入される。
- [0110] 液滴の表面積対体積比が大きく、溶媒蒸発のための推進力も大きいため、液滴の固化時間は迅速なものとなる。固化時間は約20秒未満、好ましくは約10秒未満、さらに好ましくは1秒未満であるべきである。この迅速な固化は、粒子が、薬物豊富相及びポリマー豊富相に分離する代わりに一様で均一な分散体を維持するために重要であることが多い。
- [0111] 固化後、固体粉末は典型的には噴霧乾燥チャンバに約5～60秒間とどまって、固体粉末から溶媒をさらに蒸発させる。乾燥器から出るときの固体分散体の最終溶媒含量は低くあるべきである。なぜならば、このことで固体分散体内での薬物分子の可動性が低減し、その安定性が改良されるからである。一般的に、噴霧乾燥チャンバを出るときの固体分散体の溶媒含量は10重量%未満、好ましくは2重量%未満、さらに好ましくは1重量%未満であるべきである。
- [0112] 形成後、固体分散体は残留溶媒を除去するために適切な乾燥法を用いて乾燥させることができる。例えばトレイ乾燥、真空乾燥、流動床乾燥、マイクロ波乾燥、ベルト乾燥、ロータリー乾燥、及び当該技術分野で公知のその他の乾燥法などである。好適な二次乾燥法は真空乾燥又はトレイ乾燥などである。乾燥中の化学分解を最小限にするために、乾燥は窒素のような不活性ガス下又は真空下で行うのがよい。
- [0113] 固体分散体は通常小粒子の形態である。粒子の体積平均直径は500μm未満、又は直径100μm未満、直径50μm未満、又は直径25μm未満でありうる。固体分散体を噴霧乾燥によって形成させると、得られる分散体はそのような小粒子の形態となる。
- [0114] 噴霧乾燥を利用した固体分散体の製造方法の一実施形態として、(1)分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散

対象物質、及び（２）ポリマーを、分散対象物質の総質量に対するポリマーの総質量の比が１．０より小さい量で含む混合物中の溶媒を噴霧乾燥により蒸発させる工程（除去工程に相当）を備える製造方法を挙げることができる。当該実施形態に係る製造方法は、噴霧乾燥により溶媒を蒸発させる工程の前に、分散対象物質及びポリマーを溶媒中で混合して、分散対象物質及びポリマーを含む混合物を得る工程（混合工程に相当）を更に備えていてもよい。

[0115] 〔医薬組成物〕

本実施形態に係る医薬組成物は、上述した固体分散体を含むものである。本実施形態に係る医薬組成物は、上述した固体分散体のみを含むものであってもよく、上述した固体分散体に加えて、医薬的に許容されるその他成分を含むものであってもよい。医薬組成物は、上述した固体分散体自体をそのまま使用しても良く、当該固体分散体自体又は当該固体分散体及び医薬的に許容されるその他成分の混合物により構成されてよい。また、医薬組成物は、粉末、顆粒、錠剤及びこれらを充填したカプセルなどの態様を取り得る。

[0116] 本実施形態に係る医薬組成物中に含まれる固体分散体の含有量は、例えば、医薬組成物全量を基準として、１００質量％であってもよく、また９９質量％以下、９０質量％以下、８０質量％以下、７０質量％以下、６０質量％以下、５０質量％以下、４０質量％以下、又は３０質量％以下であってよい。

[0117] その他成分としては、医薬的に許容されるものであれば特に限定されないが、例えば、賦形剤、崩壊剤、流動化剤・滑沢剤、矯味矯臭剤、安定化剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤、界面活性剤等が挙げられる。

[0118] 賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、デンプン、結晶セルロース、二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルファー化デンプン、カンテン、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、炭酸水素

ナトリウム、クエン酸カルシウム、無水ケイ酸、デキストリン、ペクチン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。

流動化剤・滑沢剤としては、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が挙げられる。

安定化剤としては、例えば、フォスファチジン酸、アスコルビン酸、グリセリン、セタノール等が挙げられる。

pH調整剤としては、例えば、乳酸、コハク酸、グルコン酸、クエン酸、クエン酸水和物、クエン酸三ナトリウム、リン酸、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、フマル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン酸塩酸塩、マロン酸、マレイン酸、メグルミン、アルギニン、リシン、グリシン、炭酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、ブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸プロピル等が挙げられる。

[0119] 本実施形態に係る医薬組成物は、界面活性剤を更に含むものであってもよい。界面活性剤は、医薬的に許容されるものであれば特に限定されない。

[0120] 本発明において「界面活性剤」とは、分子内に親水性基と疎水性基を併せ持つ物質を意味し、イオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤が含まれる。

[0121] イオン性界面活性剤とは、水に溶解したとき、電離してイオン（電荷をもつ原子又は原子団）となるイオン性界面活性剤を意味する。イオン性界面活

性剤は、生成するイオンの電荷により、更に陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤及び両性界面活性剤に分類される。

[0122] 非イオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタン脂肪酸エステル（C 12～18）、ポリオキシエチレン（POE）ソルビタン脂肪酸エステル（C 12～18）、ショ糖脂肪酸エステルなどの糖エステル型界面活性剤；POE脂肪酸エステル（C 12～18）、POE樹脂酸エステル、POE脂肪酸ジエステル（C 12～18）などの脂肪酸エステル型；POEアルキルエーテル（C 12～18）などのアルコール型；POEアルキル（C 8～12）フェニルエーテル，POEジアルキル（C 8～12）フェニルエーテル，POEアルキル（C 8～12）フェニルエーテルホルマリン縮合物などのアルキルフェノール型界面活性剤；ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー，アルキル（C 12～18）ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマーエーテルなどのポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー型界面活性剤；POEアルキルアミン（C 12～18）、POE脂肪酸アミド（C 12～18）などのアルキルアミン型；POE脂肪酸ビスフェニルエーテルなどのビスフェノール型界面活性剤；ポリオキシアルキレン（POA）ベンジルフェニル（又はフェニルフェニル）エーテル、POAスチリルフェニル（又はフェニルフェニル）エーテルなどの多芳香環型界面活性剤；POEエーテル及びエステル型シリコン及びフッ素系界面活性剤；POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油などの植物油型界面活性剤などが挙げられる。

[0123] 非イオン性界面活性剤としては、好ましくは、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴール、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS）などが挙げられる。

[0124] 陰イオン性界面活性剤としては、例えば、アルキルサルフェート（C 12～18）、POEアルキルエーテルサルフェート（C 12～18）、POE

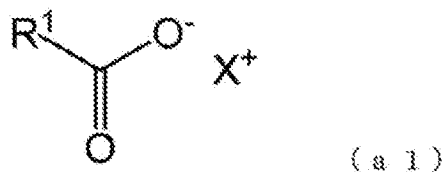
アルキルフェニルエーテルサルフェート（C 1 2～1 8）、POEベンジル（又はスチリル）フェニル（又はフェニルフェニル）エーテルサルフェート、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンブロックポリマーサルフェートなどのサルフェート型界面活性剤；パラフィン（アルカン）スルホネート（C 1 2～2 2）、アルファオレフィンスルホネート（C 1 4～1 6）、ジアルキルスルホサクシネート（C 8～1 2）、アルキルベンゼンスルホネート（C 1 2）、モノ又はジアルキル（C 3～6）ナフタレンスルホネート、ナフタレンスルホネート・ホルマリン縮合物、アルキル（C 8～1 2）ジフェニルエーテルジスルホネート、リグニンスルホネート、POEアルキル（C 8～1 2）フェニルエーテルスルホネート、POEアルキル（C 1 2～1 8）エーテルスルホコハク酸ハーフエステルなどのスルホネート型界面活性剤；脂肪酸塩（C 1 2～1 8）、N-アシルアミノ酸塩（C 1 2～1 8）、樹脂酸塩などのカルボン酸塩型界面活性剤；POEアルキル（C 1 2～1 8）エーテルホスフェート、POEモノ又はジアルキル（C 8～1 2）フェニルエーテルホスフェート、POEベンジル（またはスチリル）フェニル（またはフェニルフェニル）エーテルホスフェート、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー、アルキル（C 8～1 2）ホスフェートなどのホスフェート型界面活性剤などが挙げられる。

[0125] 本発明において、界面活性剤は、1種を単独で用いてもよく、また2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

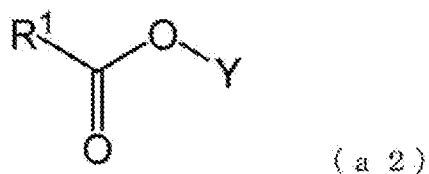
[0126] 一実施形態に係る界面活性剤は、直鎖状炭化水素基を有する界面活性剤であってよい。直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子数は、5以上、6以上、8以上、10以上、又は12であってよい。直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子数の範囲としては、5以上17以下、6以上15以下、8以上13以下、10以上12以下、又は12が例示される。

[0127] また、一実施形態に係る界面活性剤は、下記一般式（a 1）～（a 3）のいずれかで表される化合物であることが好ましい。

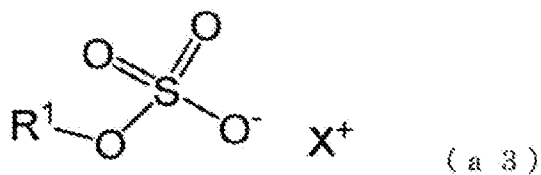
[化8]



[化9]

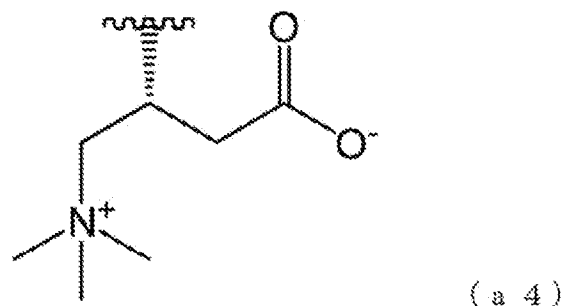


[化10]



[0128] 一般式 (a 1) ~ (a 3) 中、R¹は置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和の、直鎖状の炭素原子数5以上17以下の炭化水素基を示し、Xはナトリウム又はカリウムを示し、Yは下記式 (a 4) で表される基又はその立体異性体を示す。

[0129] [化11]



[0130] 一般式 (a 1) ~ (a 3) 中、R¹は、炭素原子数5以上17以下のアルキル基であることが好ましく、炭素原子数7以上12以下のアルキル基であることがより好ましく、炭素原子数8以上12以下のアルキル基であることが更に好ましく、炭素原子数10以上12以下のアルキル基であることが更に

より好ましく、炭素原子数が11のアルキル基であることが特に好ましい。また、直鎖状のアルキル基であることが好ましい。また、飽和アルキル基であることが好ましい。また、置換基を有しないアルキル基であることが好ましい。なお、式(a4)中、

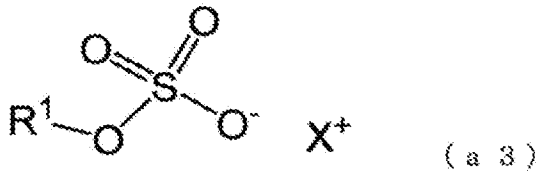
[化12]



は結合手を示す。

[0131] また、一実施形態に係る界面活性剤は、下記一般式(a3)で表される化合物であることがより好ましい。

[化13]



[一般式(a3)中、R¹は置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和の、直鎖状の炭素原子数5以上17以下の炭化水素基を示し、Xはナトリウム又はカリウムを示す。]

[0132] また、一実施形態に係る界面活性剤においては、上記一般式(a3)におけるR¹が飽和かつ直鎖状の炭素原子数5以上17以下の炭化水素基であることが好ましい。

[0133] また、一実施形態に係る界面活性剤は、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤であってよい。また、アニオン界面活性剤又はカチオン界面活性剤であることが好ましく、カチオン界面活性剤であることがより好ましい。アニオン界面活性剤としてはカルボン酸塩、スルホン酸塩及び硫酸エステル塩などが挙げられ、好ましくはスルホン酸塩であり、さらに好ましくはラウリル硫酸ナトリウム(ドデシル硫酸ナトリウム)である。

[0134] 本実施形態に係る医薬組成物の形状は、特に制限されないが、典型的には

固体である。本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等の剤型に成型されて使用される。

[0135] 本実施形態に係る医薬組成物は、経口投与されてもよく、非経口投与されてもよい。本実施形態に係る医薬組成物は、分散対象物質（有効成分）の溶解性が改善されていることから、経口投与されるのが好ましい。

[0136] 本実施形態に係る医薬組成物を投与する対象は、特に制限されず、ヒト及び非ヒト動物であってよい。非ヒト動物としては、例えば、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスが挙げられる。

[0137] 本実施形態に係る医薬組成物の投与量は、特に制限されず、例えば、対象の体重（kg）あたりの分散対象物質（有効成分）の投与用量が0.1mg/kg以上1000mg/kg以下になるように投与されてよい。分散対象物質（有効成分）の投与用量は、例えば、1mg/kg以上500mg/kg以下、1mg/kg以上100mg/kg以下、1mg/kg以上50mg/kg以下、3mg/kg以上30mg/kg以下、10mg/kg以上30mg/kg以下、0.1mg/kg以上10mg/kg以下、1mg/kg以上5mg/kg以下、10mg/kg以上100mg/kg以下、15mg/kg以上50mg/kg以下、20mg/kg以上40mg/kg以下、25mg/kg以上35mg/kg以下、3mg/kg、又は30mg/kgであってよい。

[0138] 本実施形態に係る医薬組成物は、慣用されている方法により任意の剤型に成型することで、製造することができる。

[0139] 本実施形態に係る医薬組成物は、50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度が10mg/mL以下であってよく、0mg/mLを超える値であってよい。本実施形態に係る医薬組成物の50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度は、例えば、5mg/mL以下、2.5mg/mL以下、2mg/mL以下、1mg/mL以下、0.5mg/mL以下、0.25mg/mL以下、0.1mg/mL以下、0.05mg/mL以下、0.025mg/mL以下、0.

0.1 mg/mL以下、0.005 mg/mL以下、0.0025 mg/mL以下、又は0.001 mg/mL以下であってよい。また、0.0001 mg/mL以上、0.0005 mg/mL以上、0.001 mg/mL以上であってよい。本実施形態に係る医薬組成物は、50 mMリン酸緩衝液（pH 6.5）への25℃、1 atmにおける溶解度は、例えば0 mg/mLを超え、10 mg/mL以下であり、好ましくは0 mg/mLを超え、1 mg/mL以下であり、より好ましくは0 mg/mLを超え、0.1 mg/mL以下であり、最も好ましくは0 mg/mLを超え、0.05 mg/mL以下である。医薬組成物の50 mMリン酸緩衝液（pH 6.5）への25℃、1 atmにおける溶解度は、例えば、後述の実施例に記載した方法により測定することができる。

[0140] 本実施形態に係る医薬組成物は、40℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されないものであってよい。物理安定性試験は、後述の実施例に記載の方法により実施される試験である。具体的には、特定の温度及び湿度に保った環境下で医薬組成物を所定期間保存し、所定期間経過後に、例えば、XRD測定によりハローパターンの有無を確認する試験である。本実施形態に係る医薬組成物は、非晶質安定性に優れる本発明に係る固体分散体を含んでいるため、40℃、75%RH条件下で試験開始後1ヶ月経過時点まで非晶質状態を保つことができる。

[0141] 同様に、本実施形態に係る医薬組成物は、80℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されないものであってよい。

[0142] 本実施形態に係る医薬組成物は、試験液として溶出試験第2液（0.2 Mのリン酸二水素カリウム試液250 mLに0.2 Mの水酸化ナトリウム試液118 mL及び水を加えて1000 mLとした液体であり、そのpHは6.7以上6.9以下である）を使用し、試験液温度37.0℃、振幅頻度30回/分の条件下における崩壊試験による崩壊時間が1000秒以下であって

よい。当該崩壊時間は、例えば、950秒以下、900秒以下、850秒以下、又は800秒以下であってよい。崩壊試験に供する医薬組成物は、剤型が錠剤であることが好ましい。

実施例

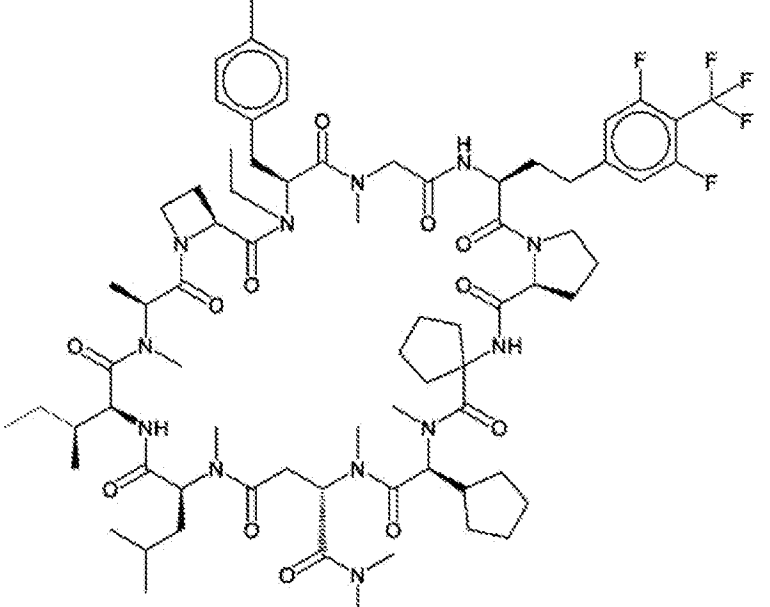
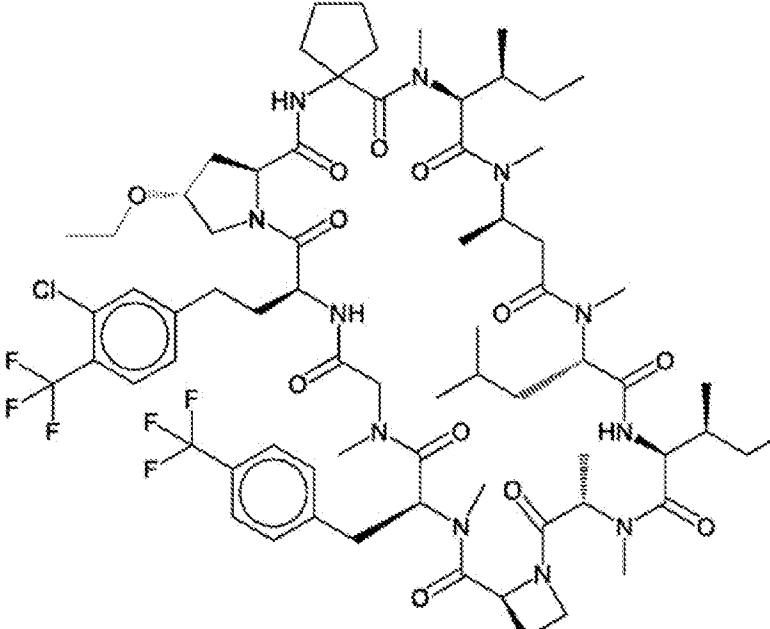
[0143] 以下、本発明の好適な具体的態様を実施例として説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0144] 〔合成例〕環状ペプチド化合物の合成

本実施例で用いた環状ペプチド化合物Ⅰ～Ⅴを下記表4、表5及び表6に示す。これらの化合物は国際公開公報第2021/090855号に記載の方法に沿って合成した。

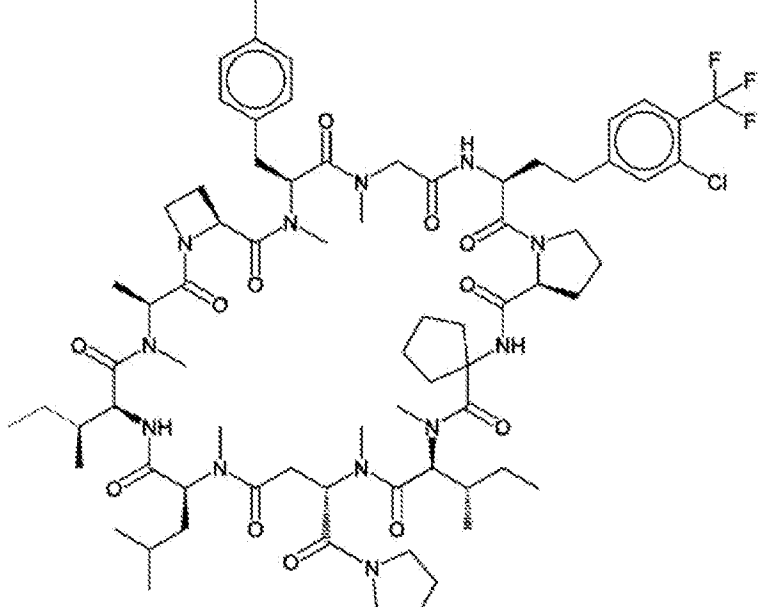
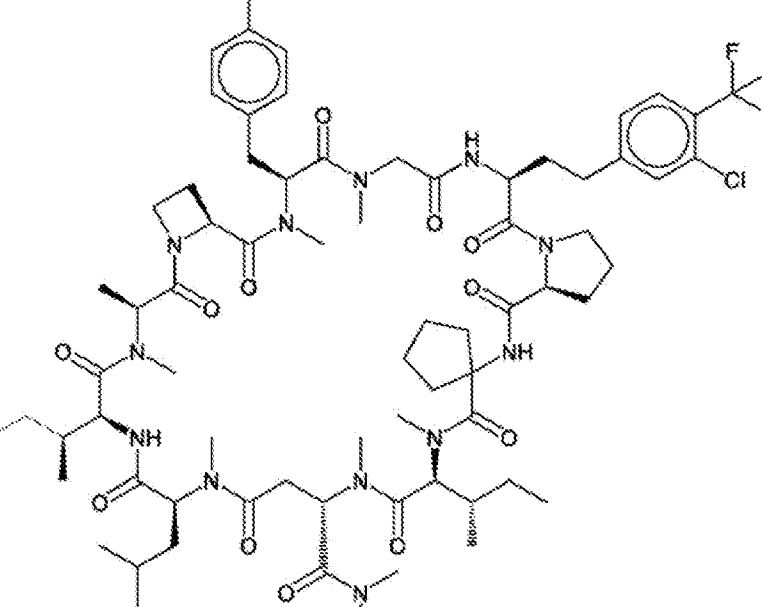
[0145]

[表4]

化合物番号	構造式
化合物 I	 <p>The chemical structure of Compound I is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a piperidine ring, a pyrrolidine ring, and a cyclopentane ring. A 4-methylphenyl group is attached to the chain, and a 2,3,4-trifluorophenyl group is attached to the end of the chain. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters.</p>
化合物 II	 <p>The chemical structure of Compound II is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a piperidine ring, a pyrrolidine ring, and a cyclopentane ring. A 2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl group is attached to the chain, and a 2,3,4-trifluorophenyl group is attached to the end of the chain. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters.</p>

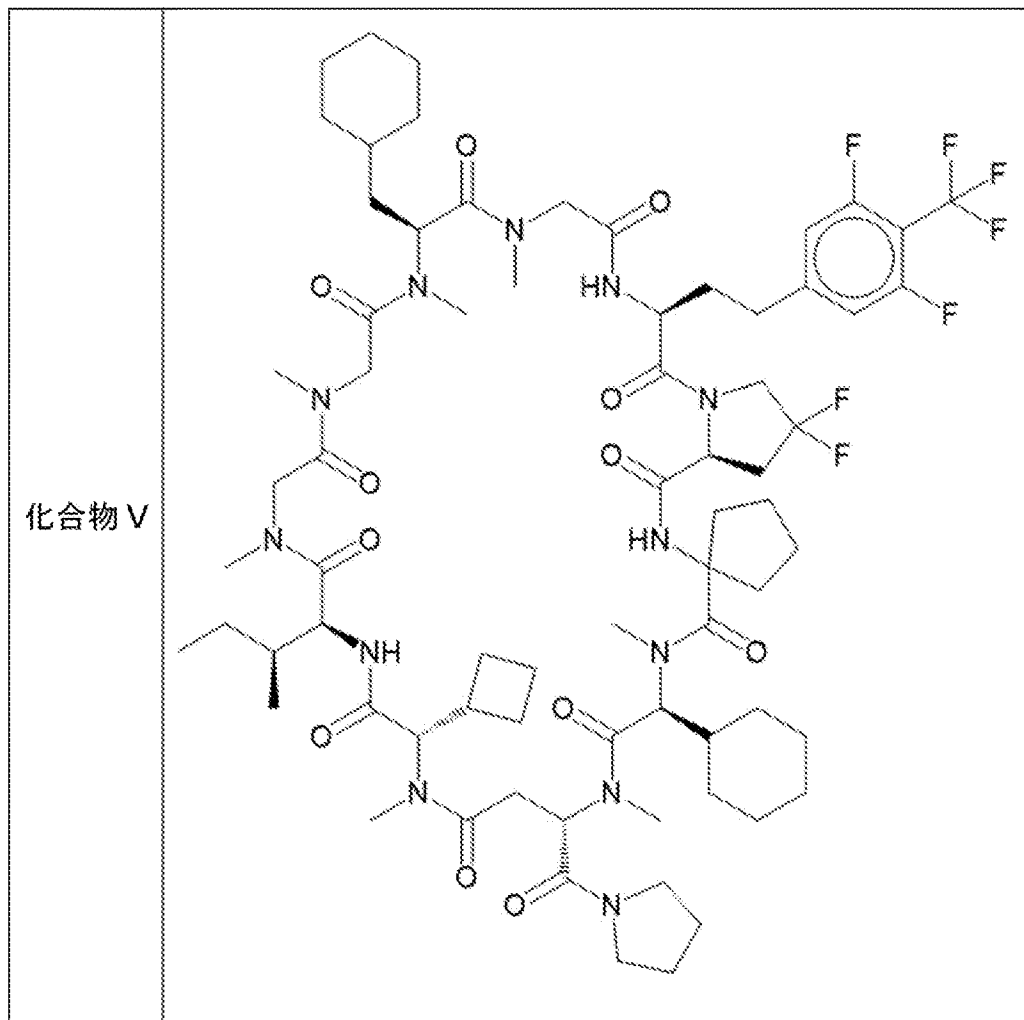
[0146]

[表5]

化合物番号	構造式
化合物 III	 <p>The chemical structure of Compound III is a complex, multi-ring system. It features a central chain of amide bonds connecting several nitrogen-containing rings. On the left side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group. This is linked to a pyrrolidine ring, which is further connected to a piperidine ring. The central part of the molecule consists of a chain of amide bonds, with a methyl group on one of the nitrogens. On the right side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The rightmost part of the molecule is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The entire structure is highly symmetrical and complex.</p>
化合物 IV	 <p>The chemical structure of Compound IV is a complex, multi-ring system, very similar to Compound III. It features a central chain of amide bonds connecting several nitrogen-containing rings. On the left side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group. This is linked to a pyrrolidine ring, which is further connected to a piperidine ring. The central part of the molecule consists of a chain of amide bonds, with a methyl group on one of the nitrogens. On the right side, there is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The rightmost part of the molecule is a piperidine ring substituted with a methyl group and a propyl group, which is linked to a pyrrolidine ring. The entire structure is highly symmetrical and complex.</p>

[0147]

[表6]



[0148] 本実施例で使用した試薬を表7にまとめた。

[表7]

略号	物質名	グレード・入手先
HPMCAS	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル	ShinEtsu AQOAT LF, 信越化学工業製
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	TC-5E, 信越化学工業製
HPMCP55S	ヒプロメロースフタル酸エステル	55S, 信越化学工業製
Eudragit L100	メタクリル酸コポリマー-L	L100, Evonik 製
Eudragit L100 -55	乾燥メタクリル酸コポリマー-LD	L100-55, Evonik 製
Eudragit EPO	アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E	EPO, Evonik 製
PVP K30	ポビドン	Kollidon 30, BASF 製
PVP VA64	コポリビドン	Kollidon VA64, BASF 製
HPC-L	ヒドロキシプロピルセルロース	L, 日本曹達株式会社製
HPC-SSL	ヒドロキシプロピルセルロース	SSL, 日本曹達株式会社製
Soluplus	ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル- ポリエチレングリコールグラフトコポリマー	BASF 製
PVAP	ポリ酢酸フタル酸ビニル	Colorcon 製
—	アセトン	純正化学製
SLS	ラウリル硫酸ナトリウム	KOLLIPHOR SLS FINE, BASF 製
—	マンニトール	PARTECK M200, MERCK MILLIPORE 製
—	クロスカルメロースナトリウム	Ac-Di-Sol, DuPont 製
—	二酸化ケイ素	Adsolider101, Freund 製
—	ステアリン酸マグネシウム	Mallinckrodt 製

[0149] 化合物Ⅰ～Ⅴ及びシクロスポリンAの分子量（単位：g／mol）は以下のとおりである。

化合物Ⅰ：1437.7

化合物Ⅱ：1451.1

化合物Ⅲ：1436.1

化合物Ⅳ：1410.1

化合物Ⅴ：1463.7

シクロスポリンA：1202.6

[0150] 化合物Ⅰ～Ⅴ及びシクロスポリンAのT_gc（単位：℃）は以下のとおりである。

化合物Ⅰ：164

化合物Ⅱ：140

化合物Ⅲ：157

化合物ⅠⅤ：156

化合物Ⅴ：161

シクロスポリンA：125

[0151] 化合物Ⅰ～Ⅴ及びシクロスポリンAのClogPは以下のとおりである。

化合物Ⅰ：14.5

化合物ⅠⅠ：15.1

化合物ⅠⅠⅠ：14.6

化合物ⅠⅤ：14.2

化合物Ⅴ：15.1

シクロスポリンA：14.4

[0152] 化合物Ⅰ～Ⅴ及びシクロスポリンAの50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度（単位：mg/mL）を下記方法で測定した。

化合物粉末に50mMリン酸緩衝液（PB：Phosphate buffer、pH6.5）を添加し、常圧下で振盪（25℃、2000rpm、16～24時間）後、フィルター濾過し、HPLCで濾液の化合物濃度を測定した。測定された化合物濃度から、溶解度（単位：mg/mL）を算出した。HPLCの条件は以下のとおりである。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

カラム：内径2.1mm、長さ5cmのステンレス管に1.7μmの液体クロマトグラフィー用エチレン架橋型ハイブリッド粒子を充填したもの

カラム温度：70℃付近の一定温度

移動相A：水／トリフルオロ酢酸混液（2000／1）

移動相B：アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（2000／1）

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を下記表8のように変えて濃度勾配制御

[表8]

注入後の時間(分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)	流量(mL/分)
0→0.75	90→0	10→100	0.8
0.75→1.1	0	100	0.8
1.1→1.11	0→90	100→10	0.8
1.11→3	90	10	0.8

注入量：10 μ L

試料温度：25℃付近の一定温度

化合物Ⅰ～Ⅴ及びシクロスポリンAの50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への25℃、1atmにおける溶解度（単位：mg/mL）は以下のとおりである。

化合物Ⅰ：0.001未満

化合物Ⅱ：0.001

化合物Ⅲ：0.010

化合物Ⅳ：0.020

化合物Ⅴ：0.001未満

シクロスポリンA：0.011

[0153] 各ポリマーの重量平均分子量は以下のとおりである。

HPMCAS：21,000–26,000

HPMC：16,000–60,000

HPMCP55S：37,500–60,500

EudragitL100：125,000

EudragitL100–55：320,000

EudragitEPO：47,000

PVP K30：44,000–54,000

PVP VA64：45,000–70,000

HPC–L：140,000

HPC–SSL：40,000

Soluplus：90,000–140,000

PVAP : 45,000-68,000

[0154] 各ポリマーのT_gp (単位:°C) は以下のとおりである。

HPMCAS : 118

HPMC : 128

HPMCP55S : 129

EudragitL100 : NON AVAILABLE

EudragitL100-55 : 123

EudragitEPO : 49

PVP K30 : 161

PVP VA64 : 108

HPC-L : NON AVAILABLE

HPC-SSL : NON AVAILABLE

Soluplus : 79

PVAP : 128

[0155] (実施例I-A-4)

化合物Iとして5.0gをアセトン108mLに25°C、1atmにて攪拌しながら添加し、固形分濃度として6wt/vol% (化合物I濃度として4.6wt/vol%) となるよう溶解させた。次いでHPMCAS1.5gを攪拌しながら添加し、得られた溶液を、小型噴霧乾燥機B-290 (BUCHI製) により、インレット温度50-90°C (アウトレット温度45-55°C)、アスピレーター出力100%、ペリスタポンプ出力20-25%、スプレー空気流量計高さ25-30mmにて噴霧乾燥し、噴霧乾燥後に回収した粉末を、真空乾燥機にて60°C、0Paで一晩乾燥することで6.5gの固体分散体を得た。

[0156] (比較例V-J-4)

ポリマーとしてHPC-SSL30mgを純水10mLに25°C、1atmにて固形分濃度として0.3wt/vol%となるよう溶解させた。次いで非晶質なシクロスポリンA100mgを秤量し、ジルコニアビーズ (Z1

RCONIA OXIDE、0.5 mm、ニッケター) 30 gと共にミキサー容器(150 mL容積、ARE-310、シンキー)に入れ、上記で得られたポリマー溶液0.3 mLを加えて、1000 RPMで2分間混合して懸濁液を得た。続いて、ミキサー容器にポリマー溶液9.7 mLを加えて、2000 RPMで2分間混合した。最後に400 RPMで1分間混合して懸濁液を得た。得られた懸濁液を凍結乾燥し、固体分散体を得た。

混合した。

[0157] (比較例V-G-4)

ポリマーとしてHPC-SSLの代わりにPVP K30を用いた以外は、比較例V-J-4と同様の方法で製造した。

[0158] その他の実施例、参考例及び比較例については、下記表9及び表10となるよう条件を変更した以外は、実施例I-A-4と同様の方法で製造した(但し、参考例についての分散対象物質含有率及びポリマー含有率は設定値である)。

[0159]

[表9]

	分散対象物質	ポリマー	製法	固形分濃度 (wt/vol%)	調製バッチ量 (g)	溶媒種	溶媒量 (mL)	分散対象物質 含有率 (wt%)	ポリマー 含有率 (wt%)
参考例 I-0	化合物 I	—	噴霧乾燥	6	1.0	アセトン	16.7	100	0
実施例 I-A-1	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	5.0	アセトン	83.4	98.4	1.6
実施例 I-A-2	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	5.1	アセトン	84.2	98	2
実施例 I-A-3	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	5.5	アセトン	91.7	91.7	8.3
実施例 I-A-4	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	6.5	アセトン	108	78.6	21.4
実施例 I-A-5	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	7.5	アセトン	125	68.5	31.5
実施例 I-A-6	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	8.0	アセトン	133	62.7	37.3
比較例 I-A-i	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	10.0	アセトン	167	48	52
比較例 I-A-ii	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	6	15.0	アセトン	250	33.2	66.8
実施例 I-B-1	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	6	2.5	アセトン	41.7	N.A.	N.A.
実施例 I-B-3	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	6	2.0	5v/v%水含有メタノール	36.7	93.7	6.3
実施例 I-B-4	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	6	6.2	アセトン	103	81.5	18.5
実施例 I-B-6	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	6	4.0	アセトン	66.7	N.A.	N.A.
実施例 I-C-4	化合物 I	HPMCP55S	噴霧乾燥	6	3.9	アセトン	65	76	24
実施例 I-D-3	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	6	11.0	エタノール	183	92.2	7.8
実施例 I-D-4	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	6	6.5	エタノール	108	79	21
実施例 I-D-5	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	6	7.5	エタノール	125	66.7	33.3
実施例 I-D-6	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	6	4.8	エタノール	80	N.A.	N.A.
実施例 I-E-1	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	6	2.5	アセトン	41.7	N.A.	N.A.
実施例 I-E-4	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	6	6.2	アセトン	103	76.6	23.4
実施例 I-E-6	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	6	4.0	アセトン	66.7	N.A.	N.A.
実施例 I-F-4	化合物 I	EudragitEPO	噴霧乾燥	6	3.9	エタノール	65	74.7	25.3
実施例 I-G-3	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	6	2.0	エタノール	36.7	94.0	6.0
実施例 I-G-4	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	6	6.2	エタノール	103	74.2	25.8

[0160] [表10]

	分散対象物質	ポリマー	製法	固形分濃度 (wt/voI%)	調製バツチ量 (g)	溶媒種	溶媒量 (mL)	分散対象物質 含有率 (wt%)	ポリマー 含有率 (wt%)
実施例 I-H-1	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	6	2.5	アセトン	41.7	N.A.	N.A.
実施例 I-H-3	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	6	2.5	アセトン	45.8	93.3	6.7
実施例 I-H-4	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	6	6.5	アセトン	108	78.4	21.6
実施例 I-H-6	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	6	4.0	アセトン	66.7	N.A.	N.A.
実施例 I-I-4	化合物 I	HPC-L	噴霧乾燥	6	3.9	エタノール	65	74.7	25.3
実施例 I-J-4	化合物 I	HPC-SSL	噴霧乾燥	6	3.9	エタノール	65	75.4	24.6
実施例 I-K-4	化合物 I	Soluplus	噴霧乾燥	6	2.0	エタノール	43.3	79.1	20.9
実施例 I-L-4	化合物 I	PVAP	噴霧乾燥	6	3.9	テトラヒドロフラン	65	74.5	25.5
参考例 II-0	化合物 II	-	噴霧乾燥	6	0.8	アセトン	12.5	100	0
実施例 II-A-1	化合物 II	HPMCAS	噴霧乾燥	6	1.0	アセトン	16.7	N.A.	N.A.
実施例 II-D-4	化合物 II	EudragitL100	噴霧乾燥	6	1.3	エタノール	21.7	N.A.	N.A.
参考例 III-0	化合物 III	-	噴霧乾燥	6	0.8	アセトン	12.5	100	0
実施例 III-A-1	化合物 III	HPMCAS	噴霧乾燥	6	1.0	アセトン	16.7	N.A.	N.A.
実施例 III-A-4	化合物 III	HPMCAS	噴霧乾燥	6	1.3	アセトン	21.7	N.A.	N.A.
参考例 IV-0	化合物 IV	-	噴霧乾燥	6	0.8	アセトン	12.5	100	0
実施例 IV-A-4	化合物 IV	HPMCAS	噴霧乾燥	6	1.3	アセトン	21.7	N.A.	N.A.
参考例 V-0	シクロスポリン A	-	噴霧乾燥	6	10.0	アセトン	167	100	0
実施例 V-A-4	シクロスポリン A	HPMCAS	噴霧乾燥	6	13.0	アセトン	217	N.A.	N.A.
実施例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	噴霧乾燥	6	2.6	エタノール	43.3	77.3	22.7
実施例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	噴霧乾燥	6	2.6	エタノール	43.3	77.7	22.9
比較例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	凍結乾燥	N.A.	0.1	水	10	79.2	20.8
比較例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	凍結乾燥	N.A.	0.1	水	10	70.9	29.1
実施例 VI-A-4	化合物 V	HPMCAS	噴霧乾燥	6	1.2	アセトン	26	76.2	23.8

[0161] (製造例 I-A-4)

主薬として実施例 I-A-4 で得られた固体分散体を 34.24 wt. %、界面活性剤として SLS を 26.34 wt. %、賦形剤としてマンニトールを 27.29 wt. %、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを 10.54 wt. %、流動化剤として二酸化ケイ素を 1 wt. %、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを 0.6 wt. % 混合した。次いで得られた混合末を、圧縮シミュレータ HB100 (Huxley Bertram 製) により乾式造粒をし、スモールスケールハンドミル (Gerteis 製) により乾式整粒をし、圧縮シミュレータ HB100 (Huxley Bertram 製) により打錠して錠剤を得た。

[0162] 具体的には、2.67 g バッチの調製の際には、実施例 I-A-4 で得られた固体分散体を 0.91 g、ラウリル硫酸ナトリウムを 0.7 g、マンニトールを 0.73 g、クロスカルメロースナトリウムを 0.28 g、二酸化ケイ素を 0.03 g、ステアリン酸マグネシウムを 0.02 g 混合した。得られた混合末を圧縮シミュレータ HB100 にて、杵初期高さ 2.0 mm、上杵降下深さ 3.0 mm、圧縮速度 2.0 RPM、圧縮圧力 4.0 kN にて乾式造粒した。乾式造粒で得られた造粒物をスモールスケールハンドミル (メッシュサイズ 1.00) にて乾式整粒した。乾式整粒で得られた整粒末に、ステアリン酸マグネシウムを 0.002 g 加えて混合した後、圧縮シミュレータ HB100 にて、杵初期高さ 2.0 mm、上杵降下深さ 3.0 mm、圧縮速度 30.0 RPM、予圧縮圧力 9.0 kN、本圧縮圧力 10.0 kN にて打錠して錠剤を得た。

[0163] その他の実施例及び比較例を主薬とした錠剤については、下記表 11~13 のとおり条件を変更した以外は、製造例 I-A-4 と同様の方法で成形した。

[0164]

[表11]

製造例	主薬	主薬量	界面活性剤量		膨形剤量 マンニトール	崩壊剤量 クロスカルメルロースナトリウム	流動化剤量 二酸化ケイ素	潤滑剤量		調製バッチ量
			SLS	マンニトール				ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤量	
製造例 I-A-1	実施例 I-A-1 で得た 固体分散体	wt.%	28.66	26.63	29.66	11.45	1	0.6	2.67	
		g	0.76	0.76	0.79	0.31	0.03	0.02		
製造例 I-A-2	実施例 I-A-2 で得た 固体分散体	wt.%	28.84	28.55	29.58	11.42	1	0.6	3.74	
		g	1.08	1.07	1.11	0.43	0.04	0.02		
製造例 I-A-3	実施例 I-A-3 で得た 固体分散体	wt.%	30.61	27.83	28.83	11.13	1	0.6	2.67	
		g	0.82	0.74	0.77	0.3	0.03	0.02		
製造例 I-A-4	実施例 I-A-4 で得た 固体分散体	wt.%	34.24	26.34	27.29	10.54	1	0.6	2.67	
		g	0.91	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02		
製造例 I-A-5	実施例 I-A-5 で得た 固体分散体	wt.%	37.5	25	25.9	10	1	0.6	2.67	
		g	1	0.67	0.69	0.27	0.03	0.02		
製造例 I-A-6	実施例 I-A-6 で得た 固体分散体	wt.%	39.01	24.38	25.26	9.75	1	0.6	2.67	
		g	1.04	0.65	0.67	0.26	0.03	0.02		
製造例 I-A-j	比較例 I-A-j で得た 固体分散体	wt.%	44.36	22.18	22.98	8.87	1	0.6	3.56	
		g	1.58	0.79	0.82	0.32	0.04	0.02		
製造例 I-A-ii	比較例 I-A-ii で得た 固体分散体	wt.%	54.3	18.1	18.75	7.24	1	0.6	3.56	
		g	1.93	0.64	0.67	0.26	0.04	0.02		
製造例 I-B-3	実施例 I-B-3 で得た 固体分散体	wt.%	30.61	27.83	28.83	11.13	1	0.6	1.78	
		g	0.91	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02		
製造例 I-B-4	実施例 I-B-4 で得た 固体分散体	wt.%	34.24	26.34	27.29	10.54	1	0.6	2.67	
		g	0.91	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02		
製造例 I-C-4	実施例 I-C-4 で得た 固体分散体	wt.%	34.24	26.34	27.29	10.54	1	0.6	2.67	
		g	0.91	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02		

[0165] [表12]

製造例	主薬	主薬量	界面活性剤量	臨形剤量	糊状剤量	流動化剤量	滑沢剤量		調整ハッチ量
							マンニトール	クロスカルメロースナトリウム	
製造例 I-D-3	実施例 I-D-3 で得た	wt.%	27.83	28.83	11.13	1	0.6		
	固体分散体	g	0.74	0.77	0.3	0.03	0.02	2.67	
製造例 I-D-4	実施例 I-D-4 で得た	wt.%	26.34	27.29	10.54	1	0.6		
	固体分散体	g	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02	2.67	
製造例 I-E-4	実施例 I-E-4 で得た	wt.%	26.34	27.29	10.54	1	0.6		
	固体分散体	g	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02	2.67	
製造例 I-F-4	実施例 I-F-4 で得た	wt.%	26.34	27.29	10.54	1	0.6		
	固体分散体	g	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02	2.67	
製造例 I-G-3	実施例 I-G-3 で得た	wt.%	27.83	28.83	11.13	1	0.6		
	固体分散体	g	0.50	0.51	0.20	0.02	0.01	1.78	
製造例 I-G-4	実施例 I-G-4 で得た	wt.%	26.34	27.29	10.54	1	0.6		
	固体分散体	g	0.7	0.73	0.28	0.03	0.02	2.67	

[0166] [表13]

製造例	主薬	生薬量	界面活性剤量		微形剤量 マンニトール	膨張剤量 クロスカルメロースナトリウム	流動化剤量 二酸化ケイ素	滑沢剤量		調整ハッチ量
			SLS	wt.%				ステアリン酸マグネシウム	0.6	
製造例 I-H-3	実施例 I-H-3 で得た 固体分散体	30.61 g	27.83 0.50	28.63 0.51	11.13 0.20	1 0.02	0.6 0.01	0.6 1.78		
製造例 I-H-4	実施例 I-H-4 で得た 固体分散体	34.24 g	36.34 0.7	27.29 0.73	10.54 0.28	1 0.03	0.6 0.02	2.67		
製造例 I-L-4	実施例 I-L-4 で得た 固体分散体	34.24 g	36.34 0.7	27.29 0.73	10.54 0.28	1 0.03	0.6 0.02	2.67		
製造例 I-J-4	実施例 I-J-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.7	27.29 0.73	10.54 0.28	1 0.03	0.6 0.02	2.67		
製造例 I-K-4	実施例 I-K-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.47	27.29 0.49	10.54 0.19	1 0.02	0.6 0.01	1.78		
製造例 I-L-4	実施例 I-L-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.7	27.29 0.73	10.54 0.28	1 0.03	0.6 0.02	2.67		
製造例 II-D-4	実施例 II-D-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.37	27.29 0.38	10.54 0.15	1 0.01	0.6 0.01	1.39		
製造例 III-A-1	実施例 III-A-1 で得た 固体分散体	28.66 g	28.63 0.37	29.66 0.39	11.45 0.15	1 0.01	0.6 0.01	1.30		
製造例 III-A-4	実施例 III-A-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.37	27.29 0.38	10.54 0.15	1 0.01	0.6 0.01	1.39		
製造例 IV-A-4	実施例 IV-A-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.37	27.29 0.38	10.54 0.15	1 0.01	0.6 0.01	1.39		
製造例 V-A-4	実施例 V-A-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.47	27.29 0.49	10.54 0.19	1 0.02	0.6 0.01	1.78		
製造例 VI-A-4	実施例 VI-A-4 で得た 固体分散体	34.24 g	26.34 0.47	27.29 0.49	10.54 0.19	1 0.02	0.6 0.01	1.78		

[0167] (測定例1：X線回折(XRD)測定装置による結晶状態の測定)

上記実施例及び比較例で得られた固体分散体の結晶状態を下記条件の下、XRDにより測定した。

測定装置(型式)：Empyrean (Malvern Panalytical製)

対陰極：Cu

管電圧：45kV

管電流：40mA

ステップ幅：0.026°

走査軸：2θ

スキャン速度：1.313°/秒

走査範囲：3-25°

[0168] 結果を表14及び図1～7に示した。図1～7は、XRD測定結果の例を示すグラフである。XRDの結果より、これらの固体分散体はそれぞれ非晶質特有のハローパターンを示し、分散対象物質が固体分散体中で非晶質として存在していることが示された。

[0169] [表14]

固体分散体	測定結果
実施例 I-A-1	ハローパターン
実施例 I-A-2	ハローパターン
実施例 I-A-3	ハローパターン
実施例 I-A-4	ハローパターン
実施例 I-A-5	ハローパターン
実施例 I-A-6	ハローパターン
比較例 I-A-i	ハローパターン
比較例 I-A-ii	ハローパターン

[0170] (測定例2：高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分散対象物質含有率の測定)

上記実施例及び比較例で得られた固体分散体中の分散対象物質含有率を下記条件の下、HPLCにより測定した。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

カラム：内径2.1mm、長さ5cmのステンレス管に1.7 μ mの液体クロマトグラフィー用エチレン架橋型ハイブリッド粒子を充填したもの

カラム温度：70 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A：水／トリフルオロ酢酸混液（2000／1）

移動相B：アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（2000／1）

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を下記表15のように変えて濃度勾配制御

[表15]

注入後の時間(分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)	流量(mL/分)
0→0.75	90→0	10→100	0.8
0.75→1.1	0	100	0.8
1.1→1.11	0→90	100→10	0.8
1.11→3	90	10	0.8

注入量：1－3 μ L

試料温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

[0171] 結果を表16に示した。HPLCの結果より、固体分散体中にそれぞれの割合で分散対象物質が含まれていることが確認された。

[0172]

[表16]

	分散対象物質	ポリマー	製法	分散対象物質含有率(wt%)	ポリマー含有率(wt%)
実施例 I-A-1	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	98.4	1.6
実施例 I-A-2	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	98	2
実施例 I-A-3	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	91.7	8.3
実施例 I-A-4	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	78.6	21.4
実施例 I-A-5	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	68.5	31.5
実施例 I-A-6	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	62.7	37.3
比較例 I-A-i	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	48	52
比較例 I-A-ii	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	33.2	66.8
実施例 I-B-3	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	93.7	6.3
実施例 I-B-4	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	81.5	18.5
実施例 I-C-4	化合物 I	HPMCP55S	噴霧乾燥	76	24
実施例 I-D-3	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	92.2	7.8
実施例 I-D-4	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	79	21
実施例 I-D-5	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	66.7	33.3
実施例 I-E-4	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	76.6	23.4
実施例 I-F-4	化合物 I	EudragitEPO	噴霧乾燥	74.7	25.3
実施例 I-G-3	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	94.0	6.0
実施例 I-G-4	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	74.2	25.8
実施例 I-H-3	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	93.3	6.7
実施例 I-H-4	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	78.4	21.6
実施例 I-I-4	化合物 I	HPC-L	噴霧乾燥	74.7	25.3
実施例 I-J-4	化合物 I	HPC-SSL	噴霧乾燥	75.4	24.6
実施例 I-K-4	化合物 I	Soluplus	噴霧乾燥	79.1	20.9
実施例 I-L-4	化合物 I	PVAP	噴霧乾燥	74.5	25.5

[0173] (測定例3：示差走査熱量測定(DSC)装置によるガラス転移点の測定)

上記実施例、参考例及び比較例で得られた固体分散体のガラス転移点を下記条件の下、mDSCにより測定した。

測定装置(型式)：Q200(TA Instruments製)

加熱速度：5℃/分

測定温度範囲：35～200℃(実施例I-D-4、I-D-5、I-D-6については220℃)

雰囲気ガス：乾燥窒素

雰囲気ガスの流量：50mL/分

セル：アルミニウムパン

試料量：2～10mg

基準：空容器

[0174] 結果を表17～18及び図8～32に示した。図8～32は、DSC測定結果の例を示すグラフである。mDSCの結果より、噴霧乾燥により得られた各実施例、参考例及び比較例の固体分散体においては、それぞれ固有かつ単一のガラス転移点を示した。また、実施例で噴霧乾燥により得られた固体分散体においては、化合物I～V及びシクロスポリンAのガラス転移温度と得られた固体分散体のガラス転移温度が1℃以上異なるか、又は得られた固体分散体のガラス転移温度が、T_{ga}の値に対して94.5%以上105.5%以下であった。このことから、化合物I～V及びシクロスポリンAがポリマーと混合された状態で固体分散体中において均一かつ微細な単位で分散して存在していることが推察された。一方、比較例で凍結乾燥により得られた固体分散体においては、シクロスポリンAのガラス転移温度と得られた固体分散体のガラス転移温度が1℃以上異なっておらず、かつ、得られた固体分散体のガラス転移温度が、T_{ga}の値に対して94.5%以上105.5%以下ではなかった。このことから、シクロスポリンAが固体分散体中において均一かつ微細な単位で分散して存在できていないことが推察された。

[0175]

[表17]

	分散対象物質	ポリマー	製法	Tg(°C)
参考例 I-0	化合物 I	—	噴霧乾燥	164
実施例 I-A-1	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	163
実施例 I-A-2	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	163
実施例 I-A-3	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	160
実施例 I-A-4	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	154
実施例 I-A-5	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	151
実施例 I-A-6	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	149
比較例 I-A-i	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	145
比較例 I-A-ii	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	137
実施例 I-B-1	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	164
実施例 I-B-3	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	161
実施例 I-B-4	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	159
実施例 I-B-6	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	155
実施例 I-C-4	化合物 I	HPMCP55S	噴霧乾燥	155
実施例 I-D-3	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	171
実施例 I-D-4	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	184
実施例 I-D-5	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	188
実施例 I-D-6	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	192
実施例 I-E-1	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	164
実施例 I-E-4	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	159
実施例 I-E-6	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	155
実施例 I-F-4	化合物 I	EudragitEPO	噴霧乾燥	131
実施例 I-G-3	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	164
実施例 I-G-4	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	166

[0176]

[表18]

	分散対象物質	ポリマー	製法	T _g (°C)
実施例 I-H-3	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	159
実施例 I-H-1	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	164
実施例 I-H-4	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	148
実施例 I-H-6	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	139
実施例 I-I-4	化合物 I	HPC-L	噴霧乾燥	142
実施例 I-J-4	化合物 I	HPC-SSL	噴霧乾燥	142
実施例 I-K-4	化合物 I	Soluplus	噴霧乾燥	139
実施例 I-L-4	化合物 I	PVAP	噴霧乾燥	149
参考例 II-0	化合物 II	—	噴霧乾燥	140
実施例 II-A-1	化合物 II	HPMCAS	噴霧乾燥	140
実施例 II-D-4	化合物 II	EudragitL100	噴霧乾燥	167
参考例 III-0	化合物 III	—	噴霧乾燥	157
実施例 III-A-1	化合物 III	HPMCAS	噴霧乾燥	156
実施例 III-A-4	化合物 III	HPMCAS	噴霧乾燥	149
参考例 IV-0	化合物 IV	—	噴霧乾燥	156
実施例 IV-A-4	化合物 IV	HPMCAS	噴霧乾燥	148
参考例 V-0	シクロスポリン A	—	噴霧乾燥	125
実施例 V-A-4	シクロスポリン A	HPMCAS	噴霧乾燥	124
実施例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	噴霧乾燥	137
実施例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	噴霧乾燥	113
比較例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	凍結乾燥	125
比較例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	凍結乾燥	125
実施例 VI-A-4	化合物 V	HPMCAS	噴霧乾燥	152

[0177] (測定例4：熱重量測定 (TG-DTA) 装置による水分含量の測定)

上記実施例で得られた固体分散体の水分含量をTG-DTAにより測定した結果を表19に示した。TG-DTAの結果より、各実施例で得られた固体分散体に1～2wt.%の水分が含まれることが示された。

[0178] [表19]

固体分散体	測定結果
実施例 I-A-1	1.9wt.%
実施例 I-A-2	1.8wt.%
実施例 I-A-3	1.7wt.%
実施例 I-A-4	1.3wt.%
実施例 I-A-5	1.2wt.%
実施例 I-A-6	1.9wt.%

[0179] (評価例 1 : 物理安定性試験)

上記実施例及び比較例で調製した固体分散体について、物理安定性試験を実施した結果を表 20 に示す。物理安定性は、実施例 V-G-4 及び実施例 V-J-4、並びに比較例 V-G-4 及び比較例 V-J-4 以外の実施例及び比較例で得られた固体分散体においては、40℃、75%RH 条件下で 1 ヶ月、実施例 V-G-4 及び実施例 V-J-4、並びに比較例 V-G-4 及び比較例 V-J-4 で得られた固体分散体においては、80℃、75%RH 条件下で 1 ヶ月保存した後に XRD 測定することで評価した。物理安定性試験後の XRD 測定の結果、いずれの固体分散体においても非晶質特有のハローパターンを示し、とりわけポリマー量比が極めて少ない固体分散体も物理的に十分な安定性が認められた。これら事例は本発明の分散対象物質においては、ポリマー量比を大幅に低減しても物理的に十分安定な固体分散体を得られることを示している。

[0180]

[表20]

	分散対象物質	ポリマー	製法	測定結果
実施例 I-A-1	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-A-2	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-A-3	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-A-4	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-A-5	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-A-6	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
比較例 I-A-i	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
比較例 I-A-ii	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-B-4	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-C-4	化合物 I	HPMCP55S	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-D-4	化合物 I	EudragitL100	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-E-4	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-F-4	化合物 I	EudragitEPO	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-G-4	化合物 I	PVPK30	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-H-4	化合物 I	PVPVA64	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-I-4	化合物 I	HPC-L	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-J-4	化合物 I	HPC-SSL	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-K-4	化合物 I	Soluplus	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 I-L-4	化合物 I	PVAP	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	噴霧乾燥	ハローパターン
実施例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	噴霧乾燥	ハローパターン
比較例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	凍結乾燥	ハローパターン
比較例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	凍結乾燥	ハローパターン

[0181] (評価例 2 : 崩壊試験)

上記製造例で調製した錠剤について、崩壊試験を実施した評価結果を表 21 に示す。試験条件は試験液として溶出試験第 2 液、試験液温度として 37.0℃、振幅頻度として 30 回/分、各サンプル n = 3 錠、バスケット内から錠剤が消失した時点を測定終点とした。崩壊試験の結果、固体分散体に含まれるポリマー量比が少ないほど錠剤の崩壊時間が短縮する傾向が認められた。これら事例は固体分散体に含まれるポリマー量比を低減することで錠剤の崩壊性を大幅に向上できることを示している。

[0182]

[表21]

	崩壊性(秒)
製造例 I-A-1	457
製造例 I-A-2	536
製造例 I-A-3	549
製造例 I-A-4	603
製造例 I-A-5	706
製造例 I-A-6	797
製造例 I-A-i	1034
製造例 I-A-ii	1373
製造例 I-B-3	492
製造例 I-B-4	681
製造例 I-C-4	579
製造例 I-D-3	440
製造例 I-D-4	495
製造例 I-E-4	565
製造例 I-F-4	547
製造例 I-G-3	478
製造例 I-G-4	595
製造例 I-H-3	599
製造例 I-H-4	764
製造例 I-I-4	697
製造例 I-J-4	643
製造例 I-K-4	558
製造例 I-L-4	492
製造例 II-D-4	528
製造例 III-A-1	473
製造例 III-A-4	700
製造例 IV-A-4	743
製造例 V-A-4	699
製造例 VI-A-4	536

[0183] (評価例3：嵩密度)

上記実施例及び比較例で調製した固体分散体について、嵩密度を測定した結果を表22に示す。試験は測定試料0.5gを5mLメスシリンダーに静かに充填することで得られる粉体の体積を測定し、得られた体積からかさ密度を算出した。嵩密度を測定した結果、噴霧乾燥により調製した固体分散体については、凍結乾燥により調製した固体分散体より嵩密度が高くなること

が認められた。この結果は、噴霧乾燥により固体分散体を得ることで、粉体としての取り扱い易さが向上することを示している。

[0184] [表22]

	分散対象物質	ポリマー	製法	嵩密度(g/mL)
実施例 I-A-1	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	0.21
実施例 I-A-3	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	0.22
実施例 I-A-4	化合物 I	HPMCAS	噴霧乾燥	0.19
実施例 I-B-4	化合物 I	HPMC	噴霧乾燥	0.25
実施例 I-E-4	化合物 I	EudragitL100-55	噴霧乾燥	0.19
実施例 VI-A-4	化合物 V	HPMCAS	噴霧乾燥	0.20
実施例 V-A-4	シクロスポリン A	HPMCAS	噴霧乾燥	0.23
実施例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	噴霧乾燥	0.23
実施例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	噴霧乾燥	0.22
比較例 V-G-4	シクロスポリン A	PVP K30	凍結乾燥	0.08
比較例 V-J-4	シクロスポリン A	HPC-SSL	凍結乾燥	0.12

請求の範囲

[請求項1] (1) 分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散対象物質、及び(2) ポリマーを含み、

前記分散対象物質の総質量に対する前記ポリマーの総質量の比が1.0より小さく、かつ、下記(1)又は(11)を満たす、固体分散体：

(1) 前記分散対象物質のガラス転移温度と前記固体分散体のガラス転移温度が1℃以上異なる；

(11) 前記固体分散体のガラス転移温度が下記式(A)により表されるTgaの値に対して94.5%以上105.5%以下である；

[数1]

$$Tga = \frac{Wc}{Wa} \times Tgc + \frac{Wp}{Wa} \times Tgp \quad \dots \text{式(A)}$$

[式(A)中、Tgcは前記分散対象物質のガラス転移温度、Tgpは前記ポリマーのガラス転移温度、Waは前記固体分散体の総質量、Wcは前記固体分散体中に含まれる前記分散対象物質の総質量、Wpは前記固体分散体中に含まれる前記ポリマーの総質量をそれぞれ表す]。

[請求項2] 前記固体分散体のガラス転移温度が100℃以上200℃以下である、請求項1に記載の固体分散体。

[請求項3] 前記固体分散体中の前記分散対象物質の含有量が、固体分散体全量を基準として、50質量%超100質量%未満である、請求項1又は2に記載の固体分散体。

[請求項4] 前記分散対象物質のガラス転移温度が、前記ポリマーのガラス転移温度を超える、請求項1～3のいずれか一項に記載の固体分散体。

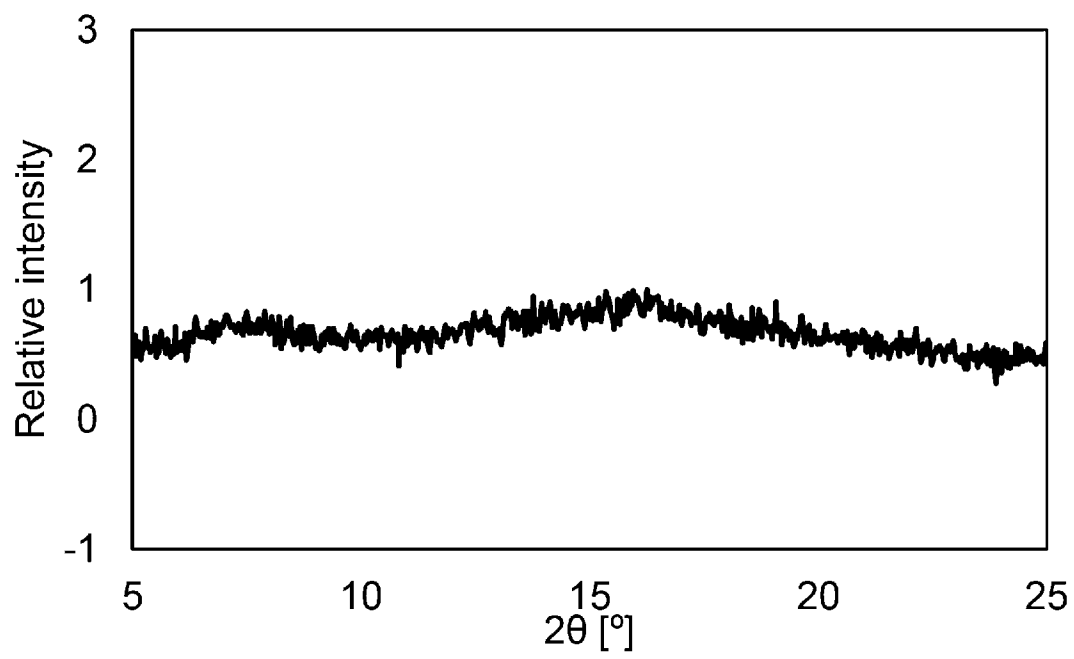
[請求項5] 前記分散対象物質のガラス転移温度が90℃以上180℃以下である、請求項1～4のいずれか一項に記載の固体分散体。

[請求項6] 前記分散対象物質がペプチド化合物である、請求項1～5のいずれか一項に記載の固体分散体。

- [請求項7] 前記ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基数が5以上30以下である、請求項6に記載の固体分散体。
- [請求項8] 前記ペプチド化合物に含まれるN置換アミノ酸残基数が1以上である、請求項6又は7に記載の固体分散体。
- [請求項9] 前記ポリマーのガラス転移温度が30℃以上170℃以下である、請求項1～8のいずれか一項に記載の固体分散体。
- [請求項10] 前記ポリマーの重量平均分子量が3000以上40万以下である、請求項1～9のいずれか一項に記載の固体分散体。
- [請求項11] 前記固体分散体0.5gを5mLメスシリンダーに静かに充填することで得られる粉体の体積から算出したかさ密度が0.15g/mL以上である、請求項1～10のいずれか一項に記載の固体分散体。
- [請求項12] 請求項1～11のいずれか一項に記載の固体分散体を含み、前記固体分散体の含有量が、医薬組成物全量を基準として、99質量%以下である、医薬組成物。
- [請求項13] 40℃、75%RH条件下における物理安定性試験において、試験開始後1ヶ月経過時点まで結晶が観察されない、請求項12に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 試験液として溶出試験第2液を使用し、試験液温度37.0℃、振幅頻度30回/分の条件下における崩壊試験による崩壊時間が1000秒以下である、請求項12又は13に記載の医薬組成物。
- [請求項15] (1) 分子量1000g/mol以上5000g/mol以下かつ非晶質である分散対象物質、及び(2)ポリマーを、前記分散対象物質の総質量に対する前記ポリマーの総質量の比が1.0より小さい量で含む混合物中の溶媒を噴霧乾燥により蒸発させる工程を含む、固体分散体の製造方法。

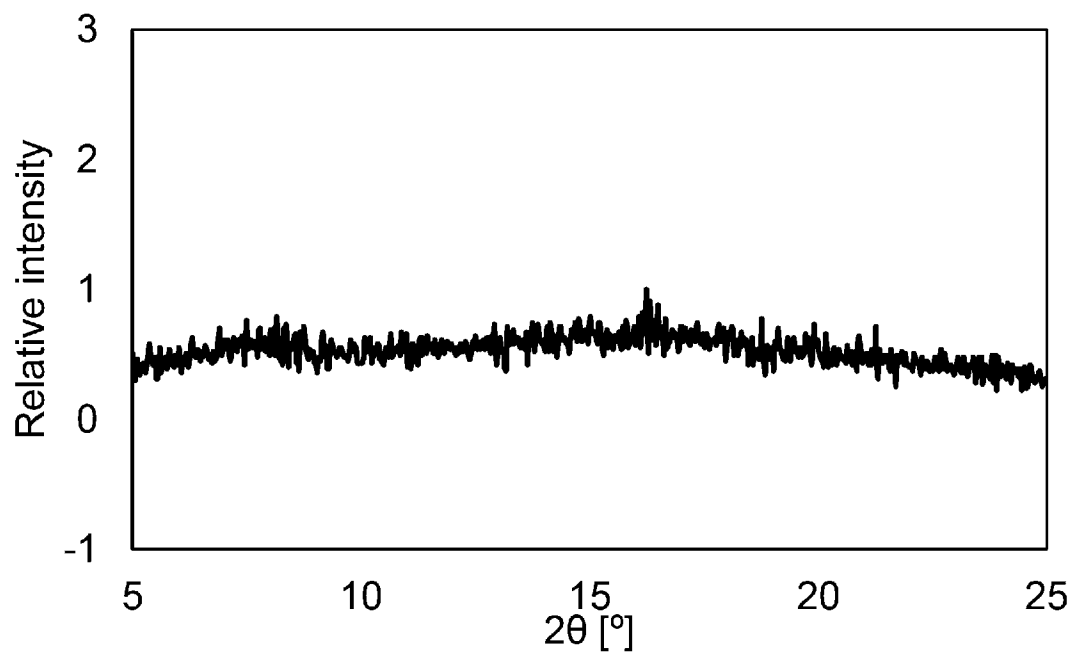
[図1]

実施例 I-A-1



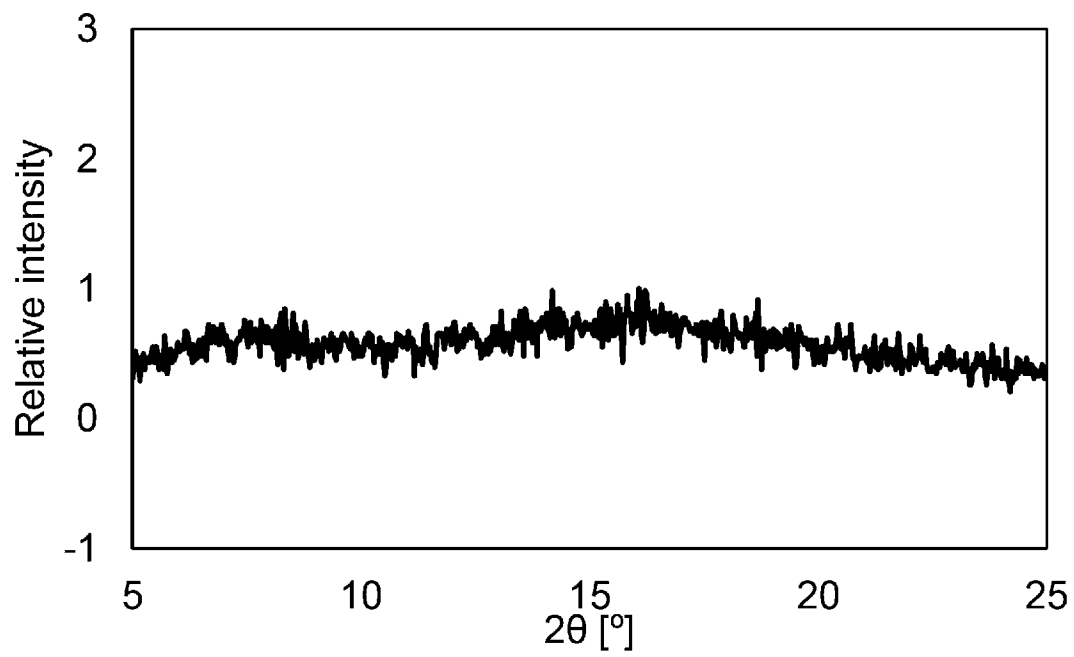
[図2]

実施例 I-A-4



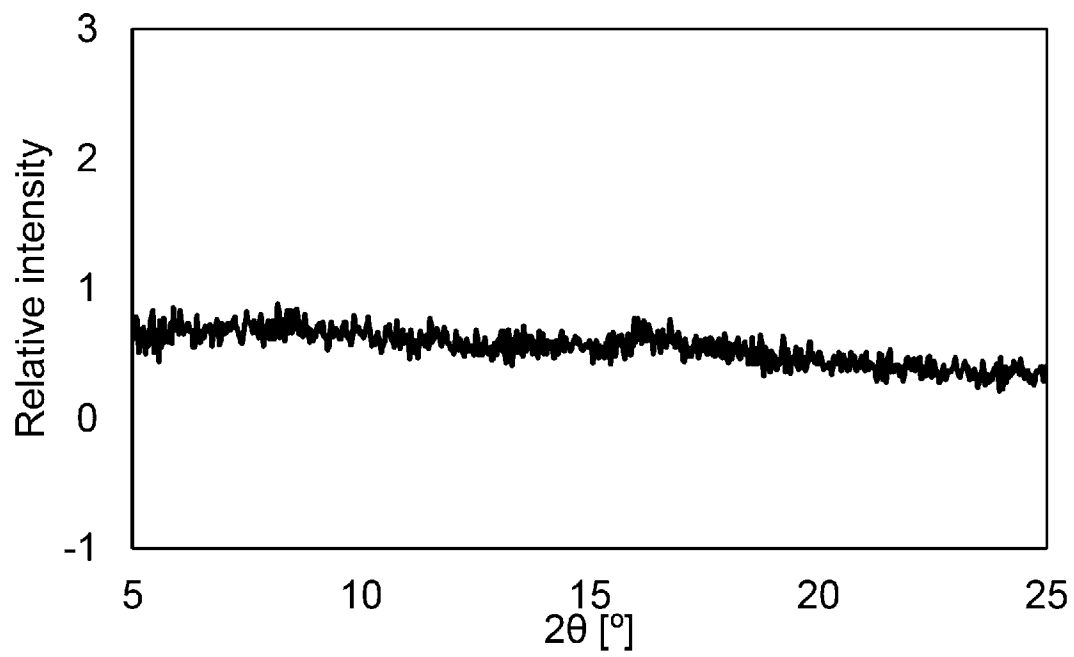
[図3]

比較例 I-A-ii



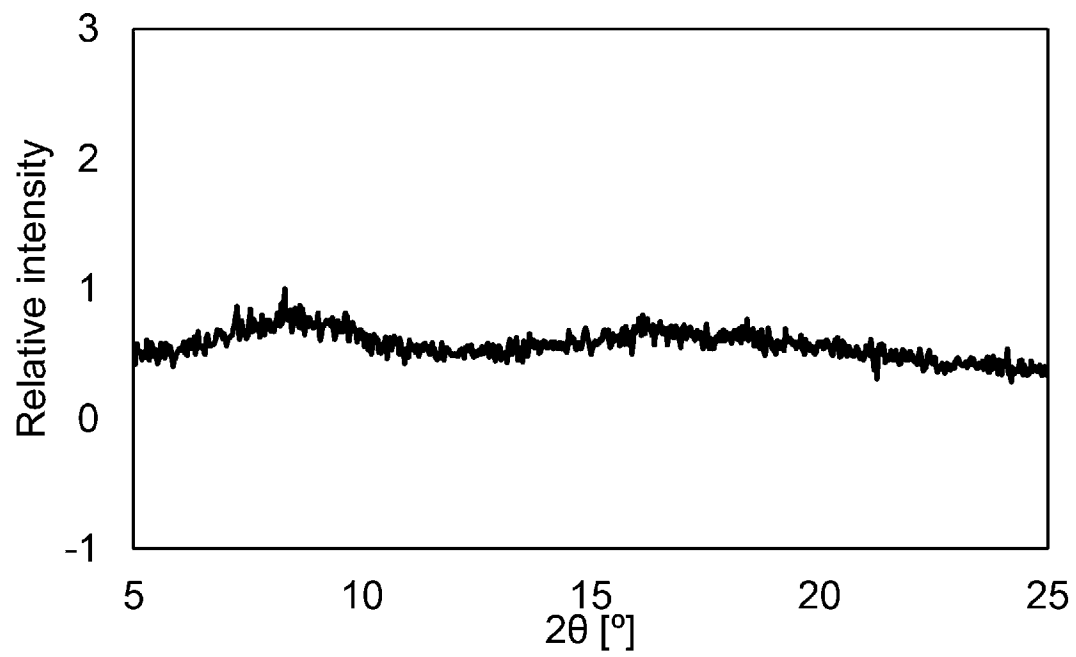
[図4]

実施例 V-G-4

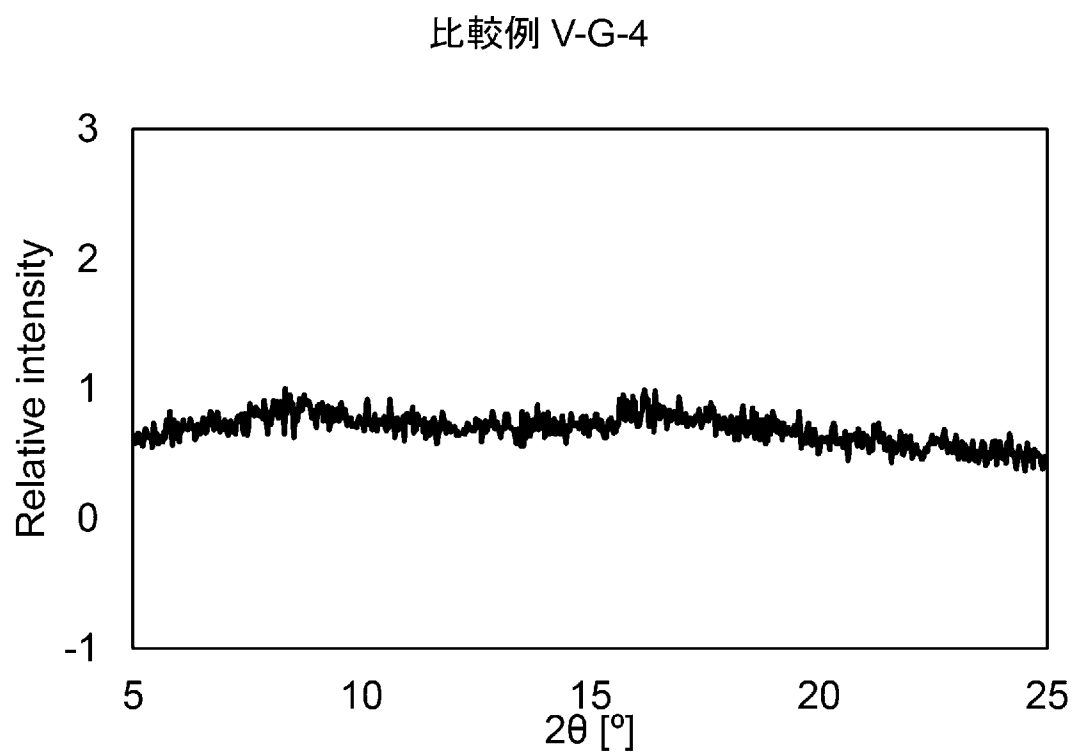


[図5]

実施例 V-J-4

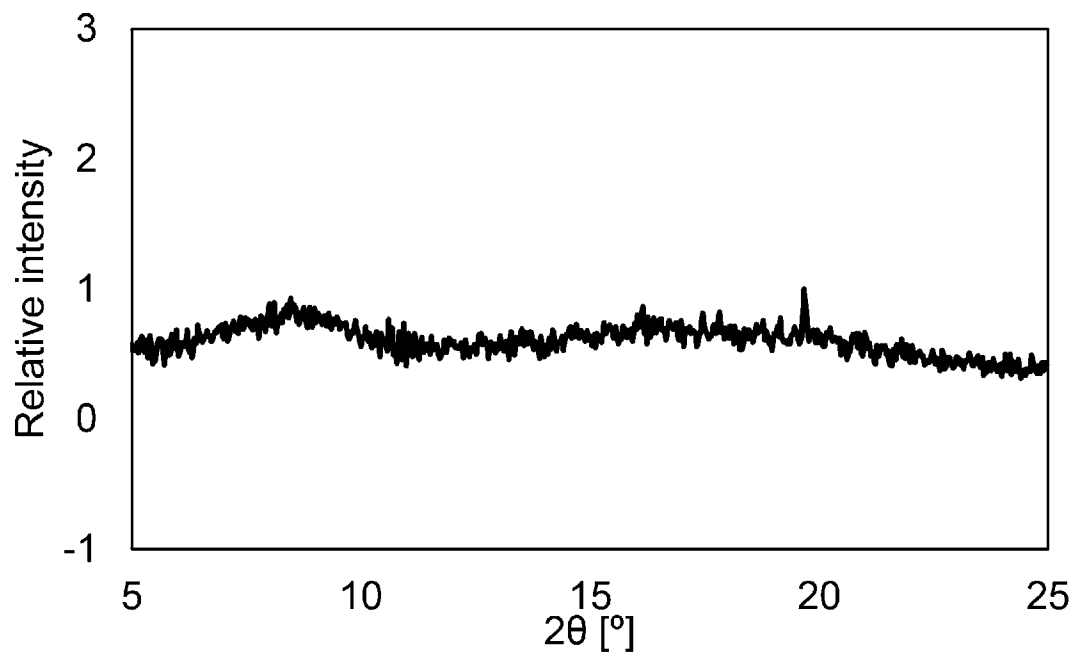


[図6]

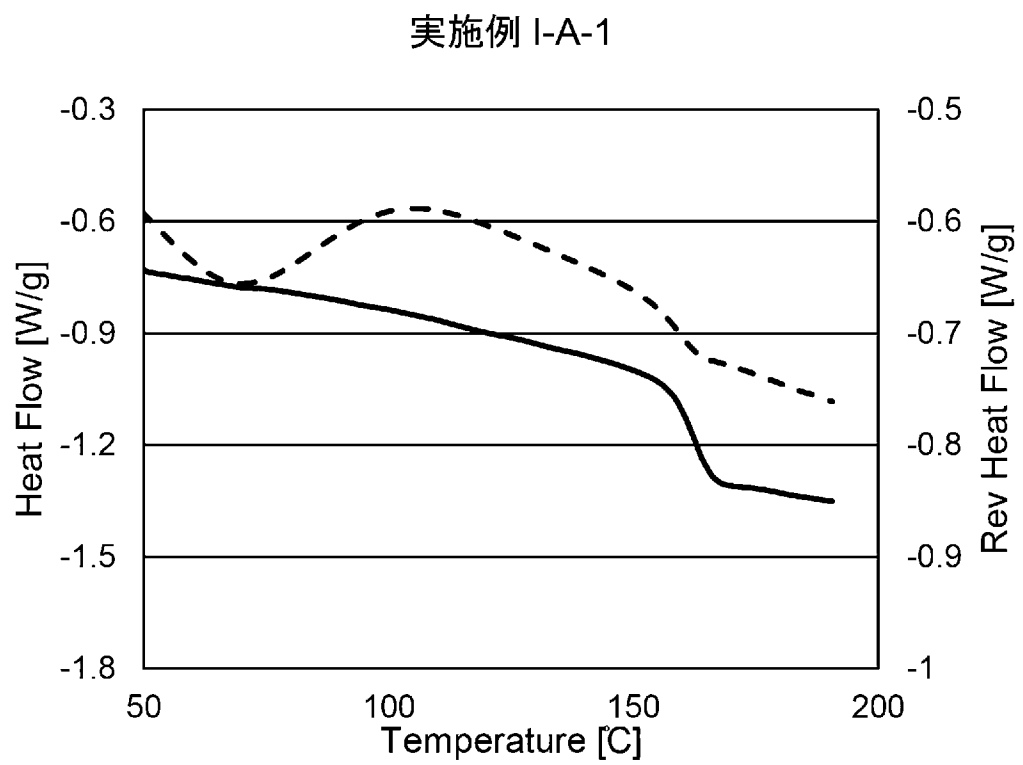


[図7]

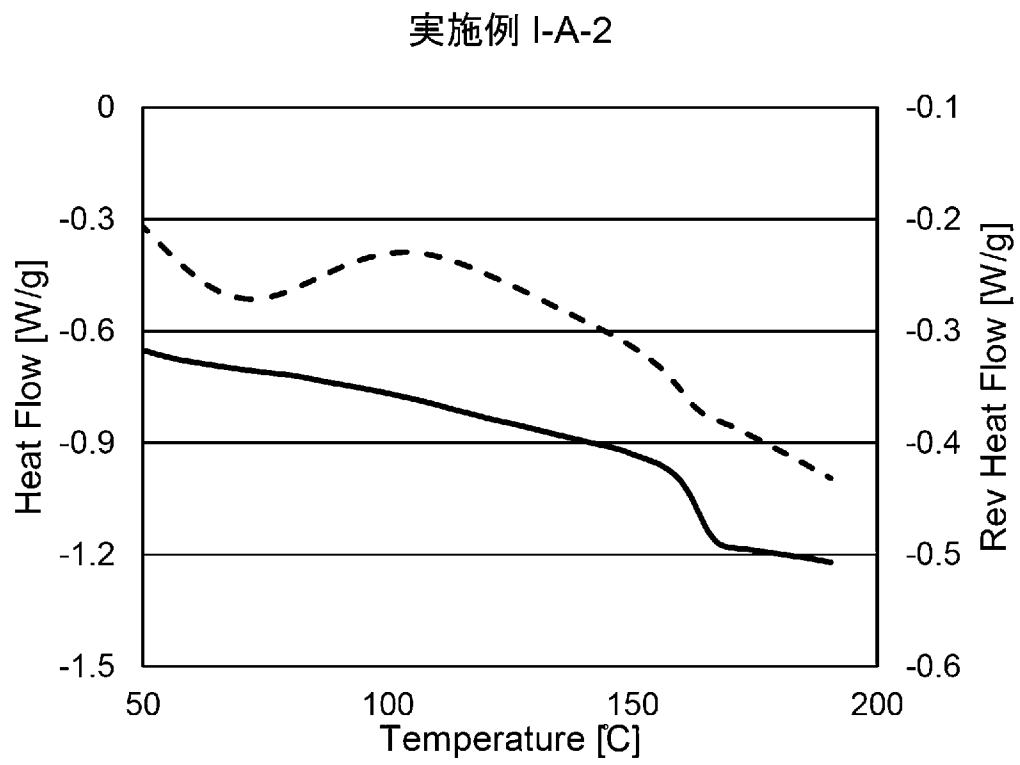
比較例 V-J-4



[図8]

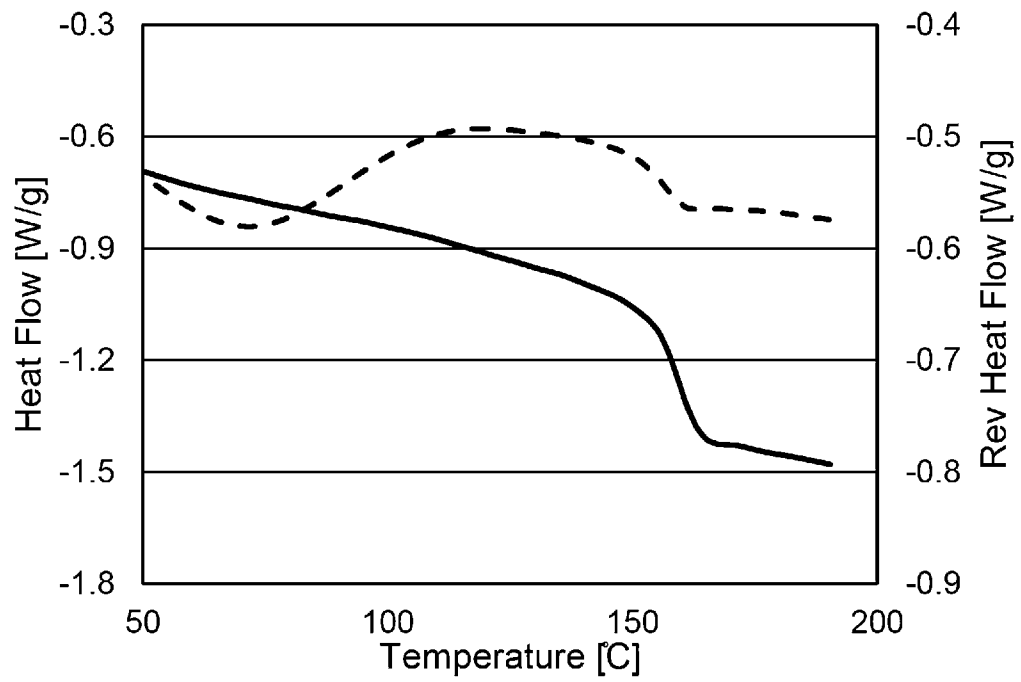


[図9]

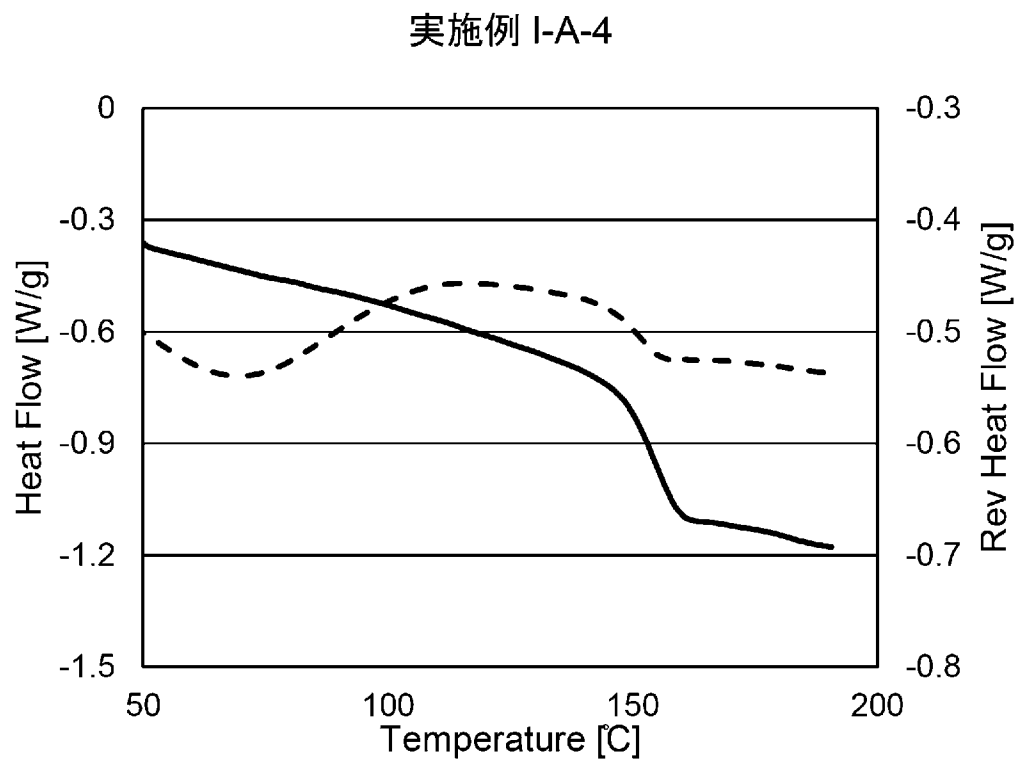


[図10]

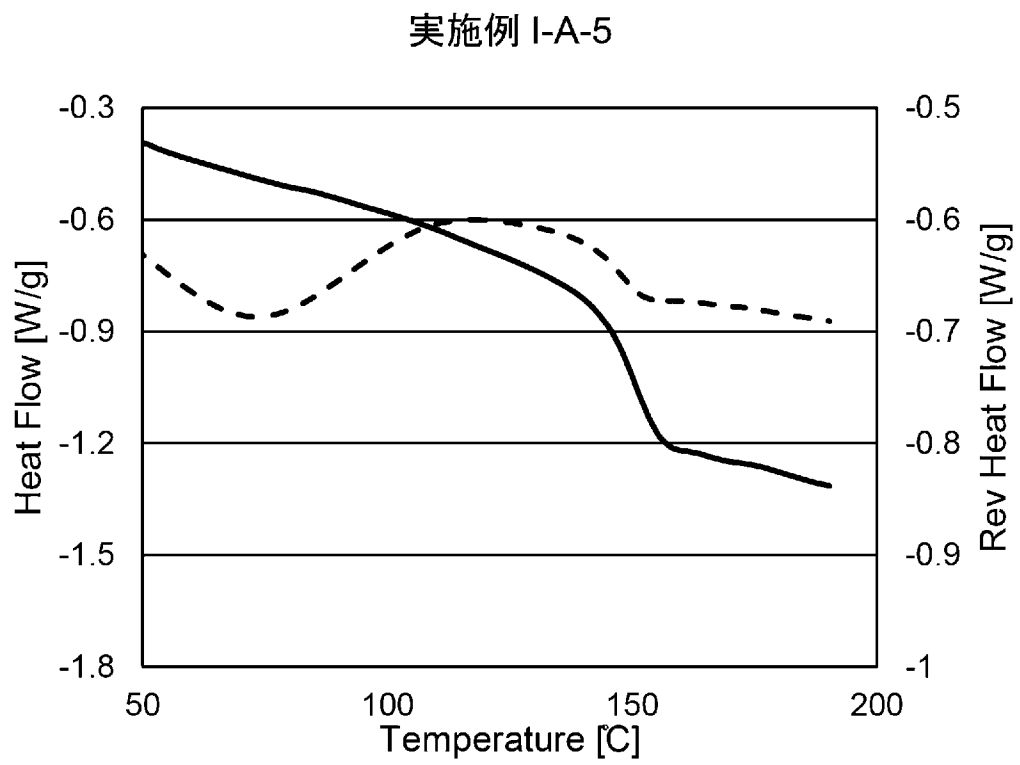
実施例 I-A-3



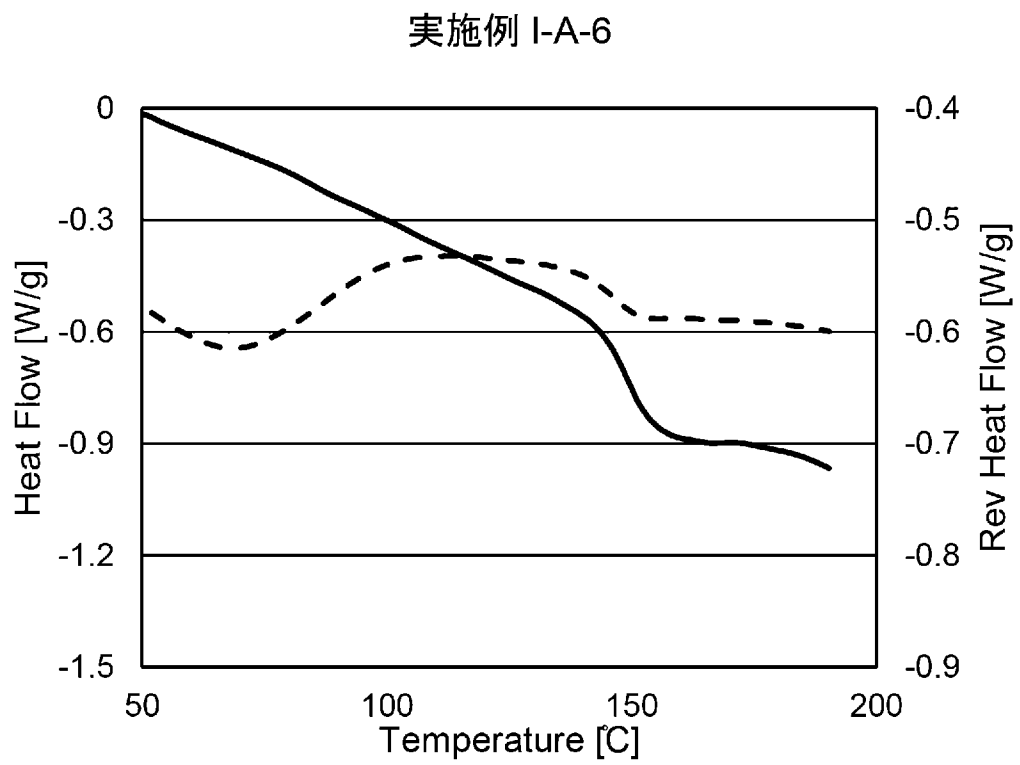
[図11]



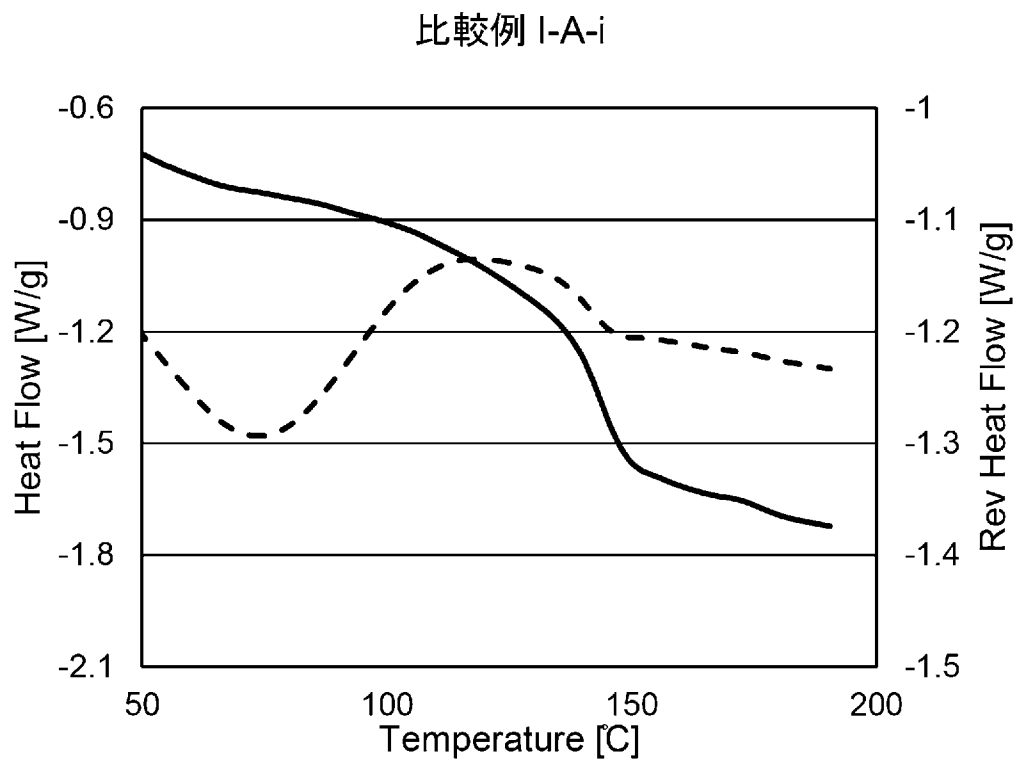
[図12]



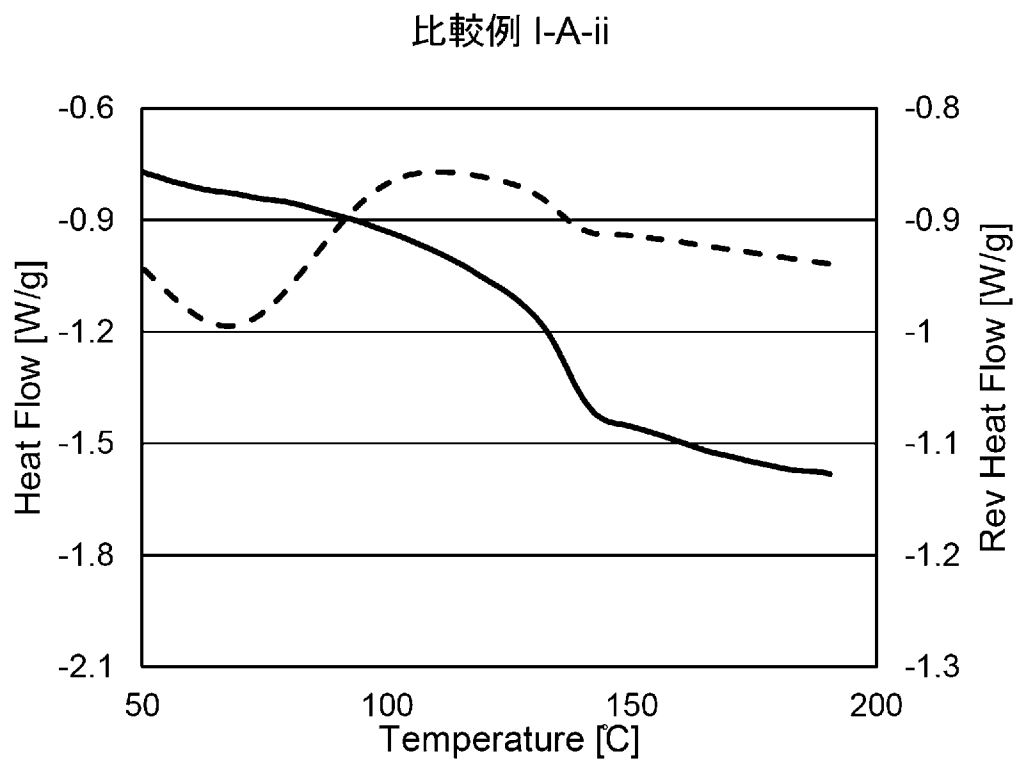
[図13]



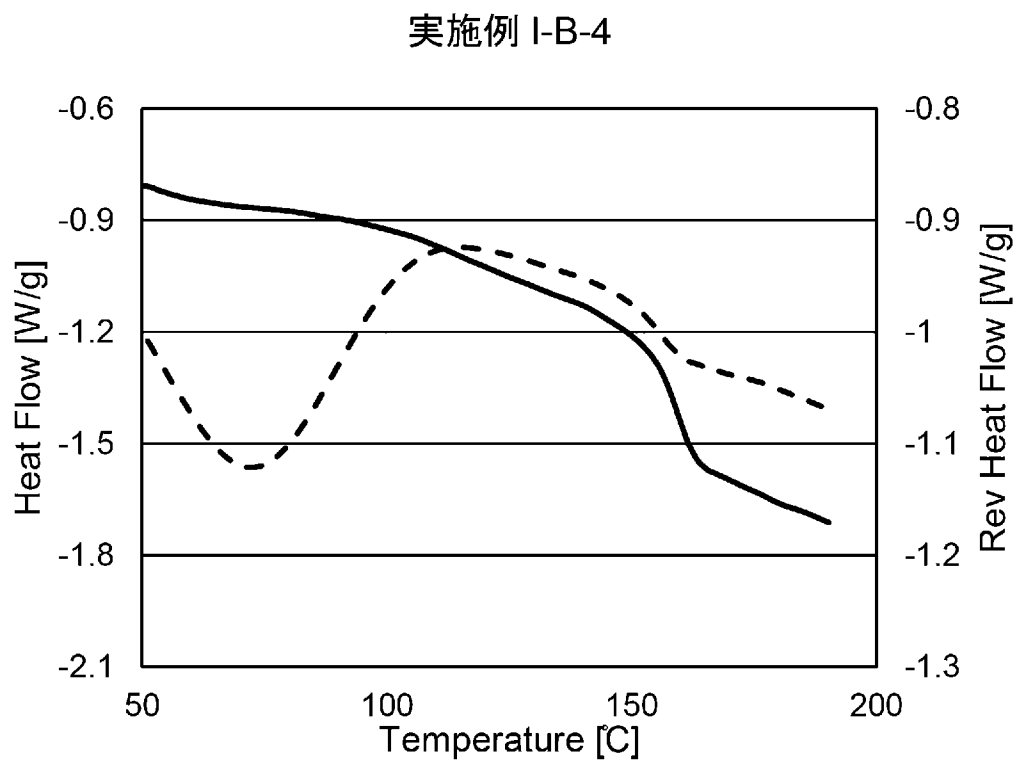
[図14]



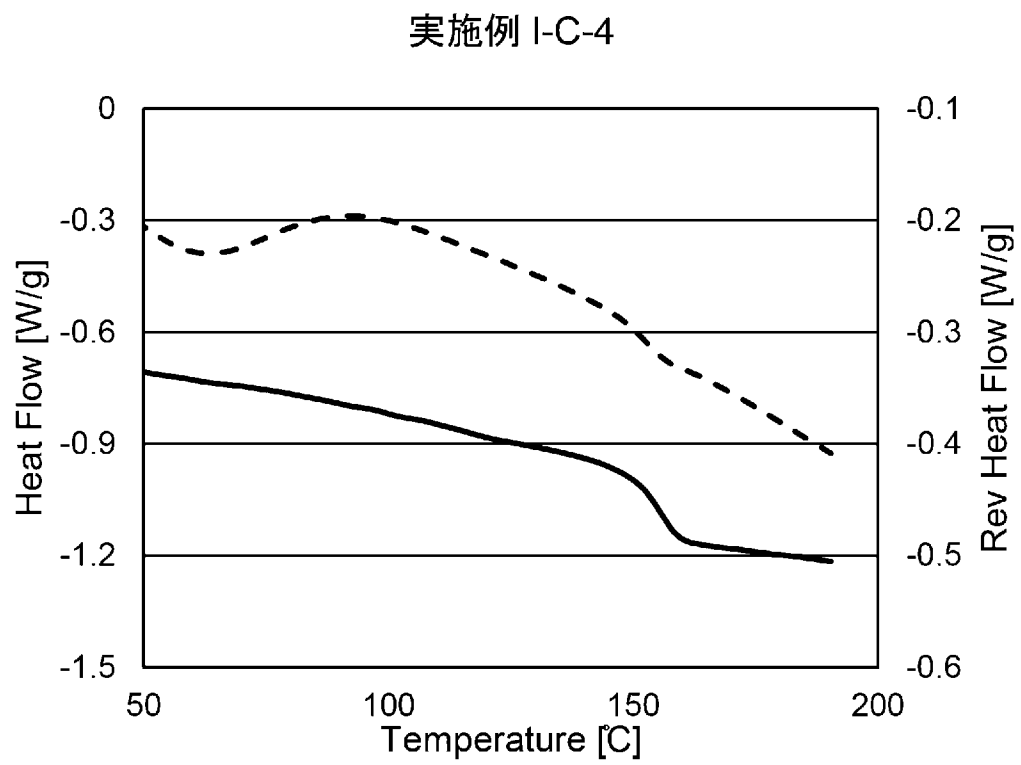
[図15]



[図16]

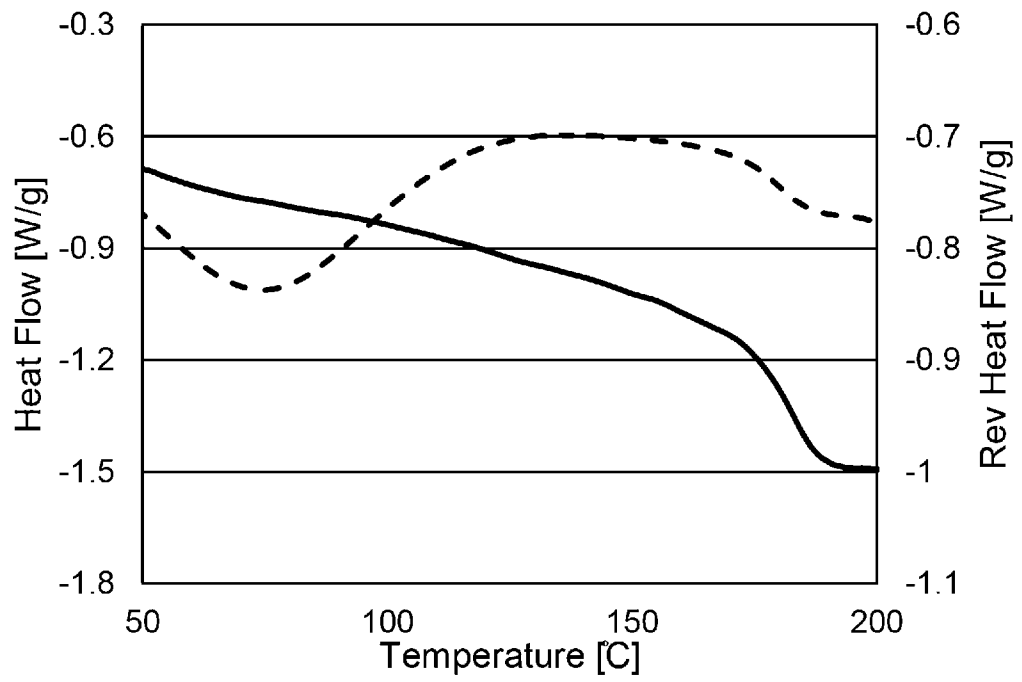


[図17]



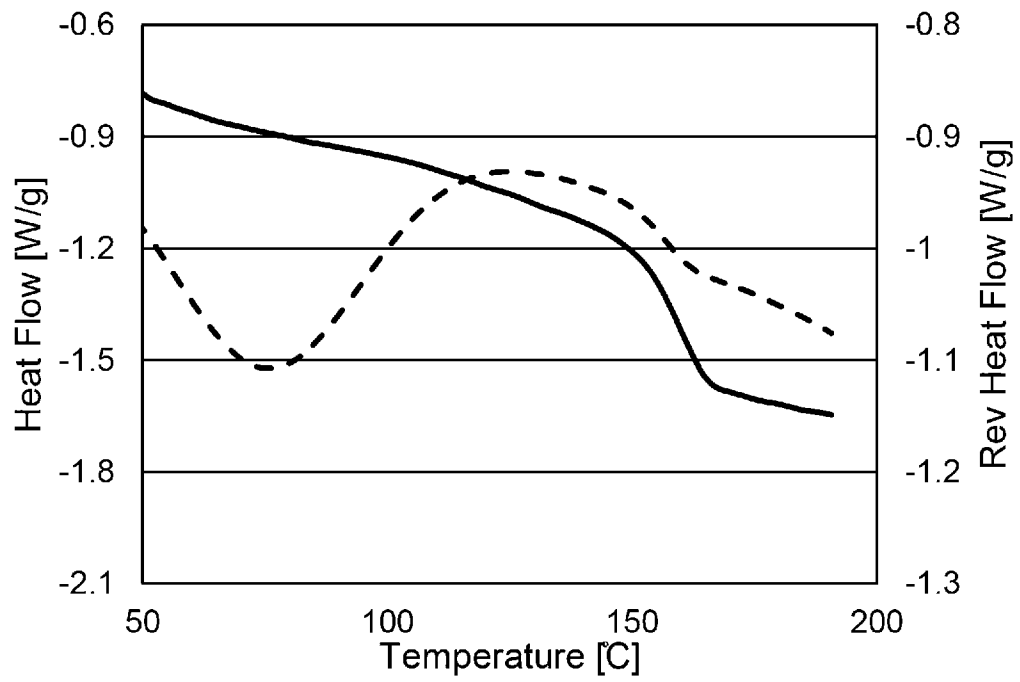
[図18]

実施例 I-D-4

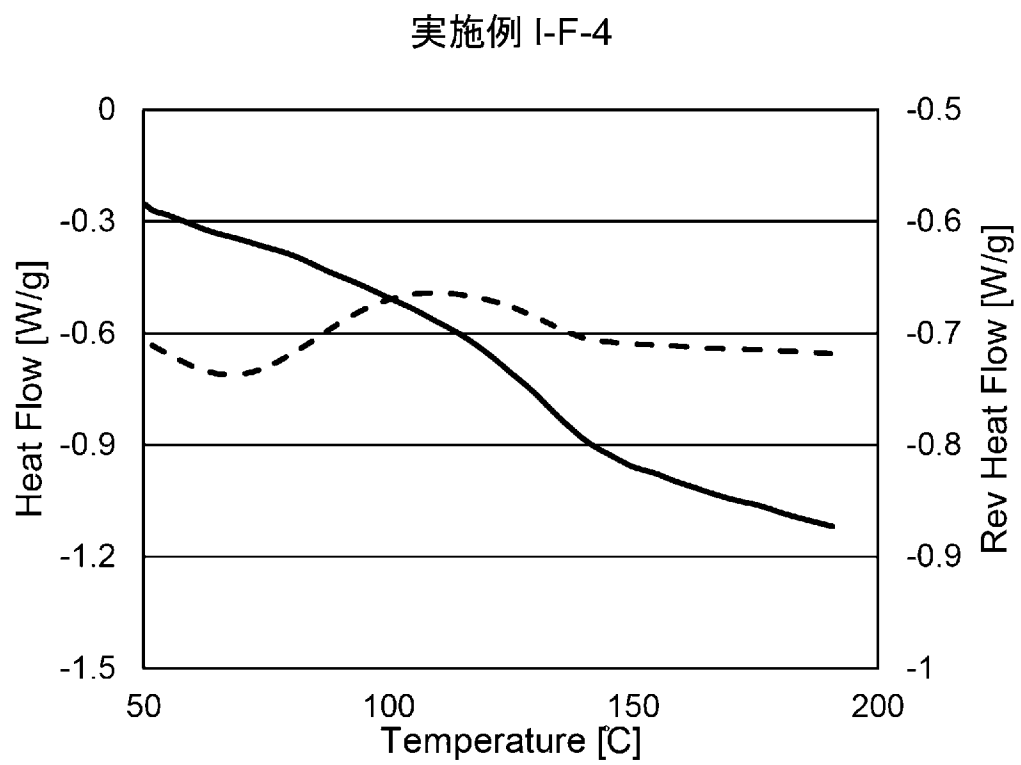


[図19]

実施例 I-E-4

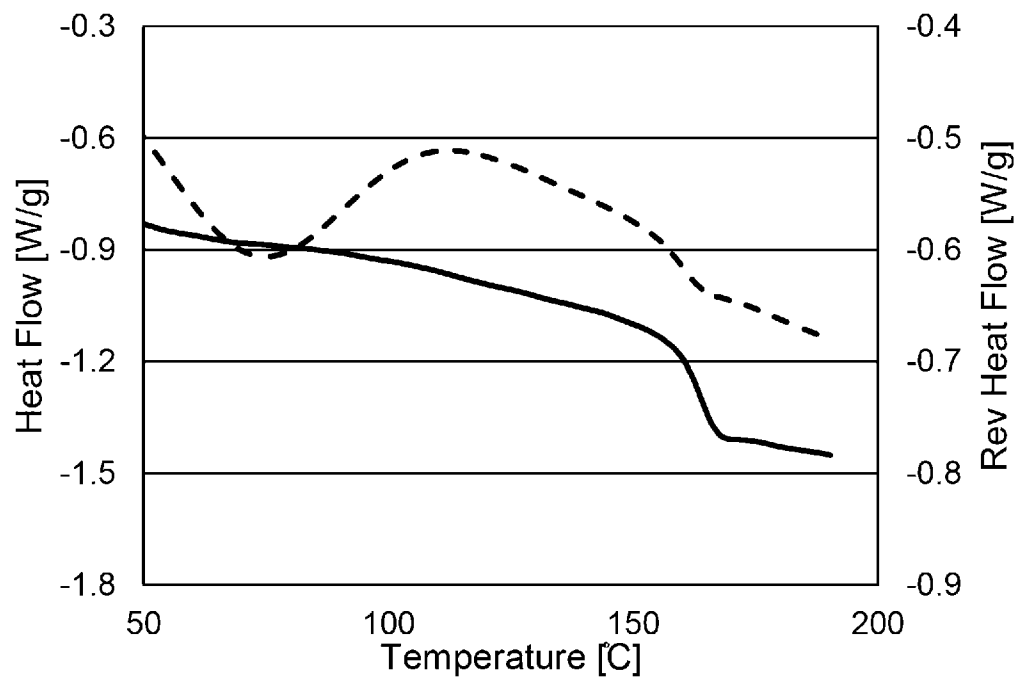


[図20]

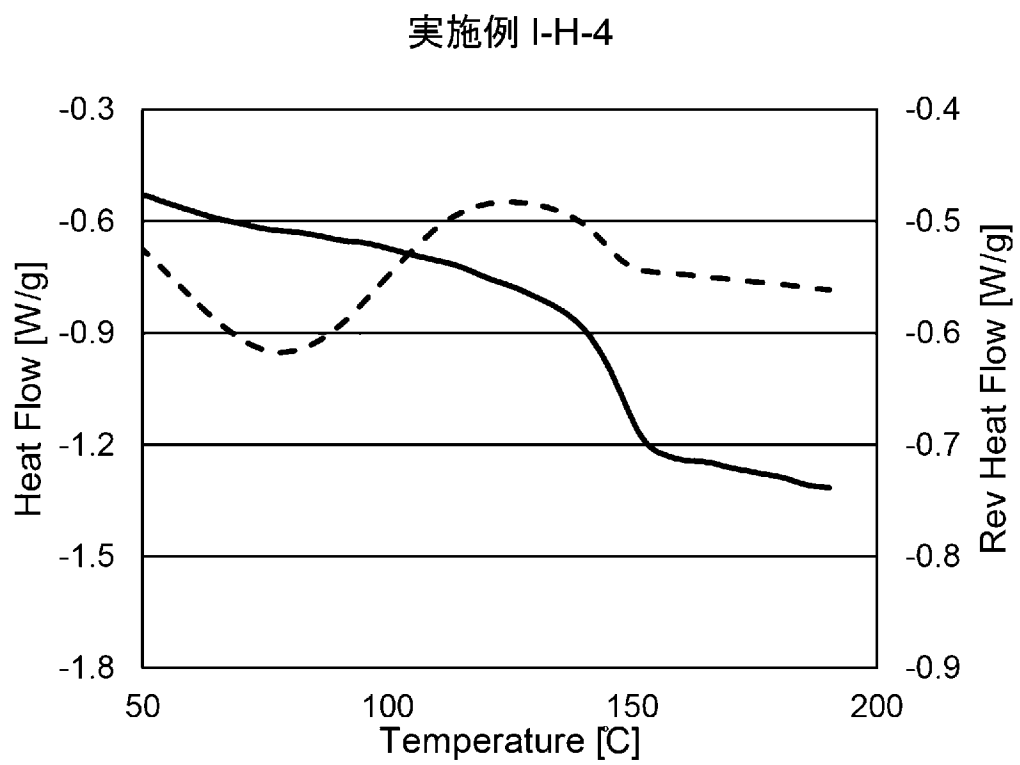


[図21]

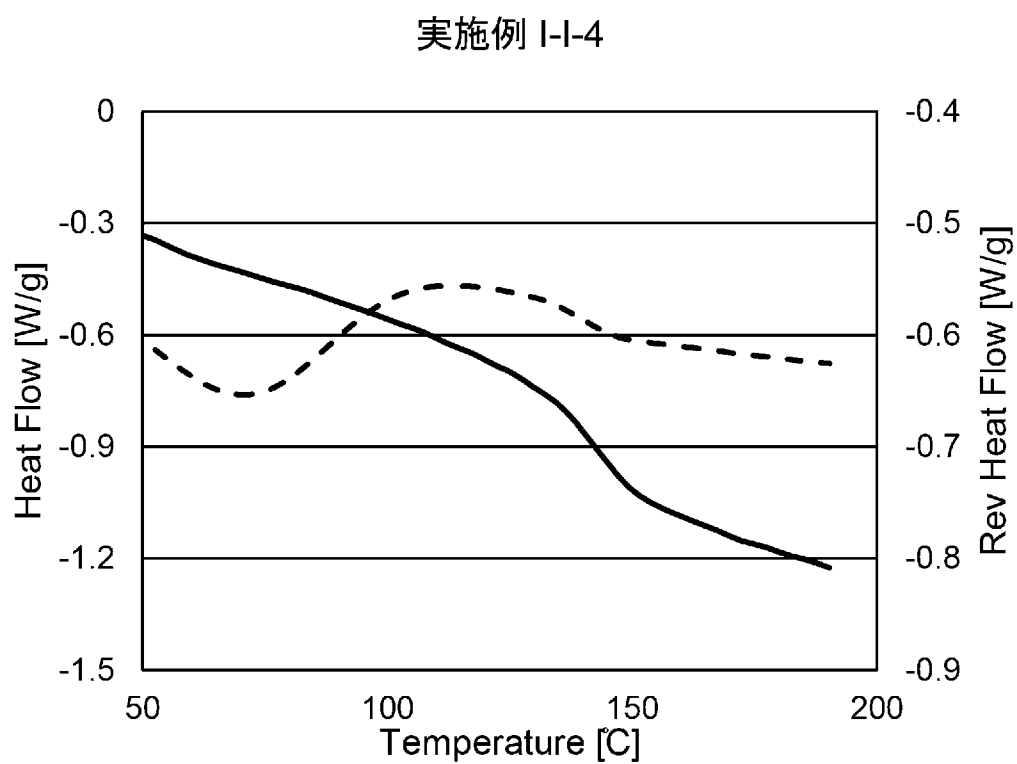
実施例 I-G-4



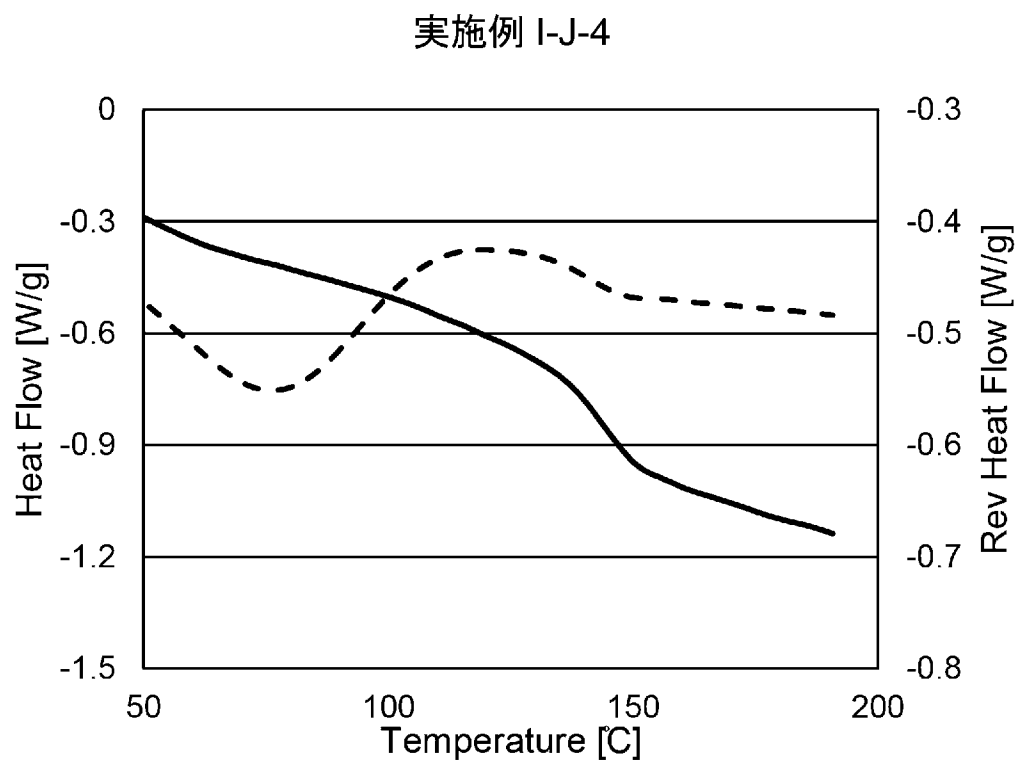
[図22]



[図23]

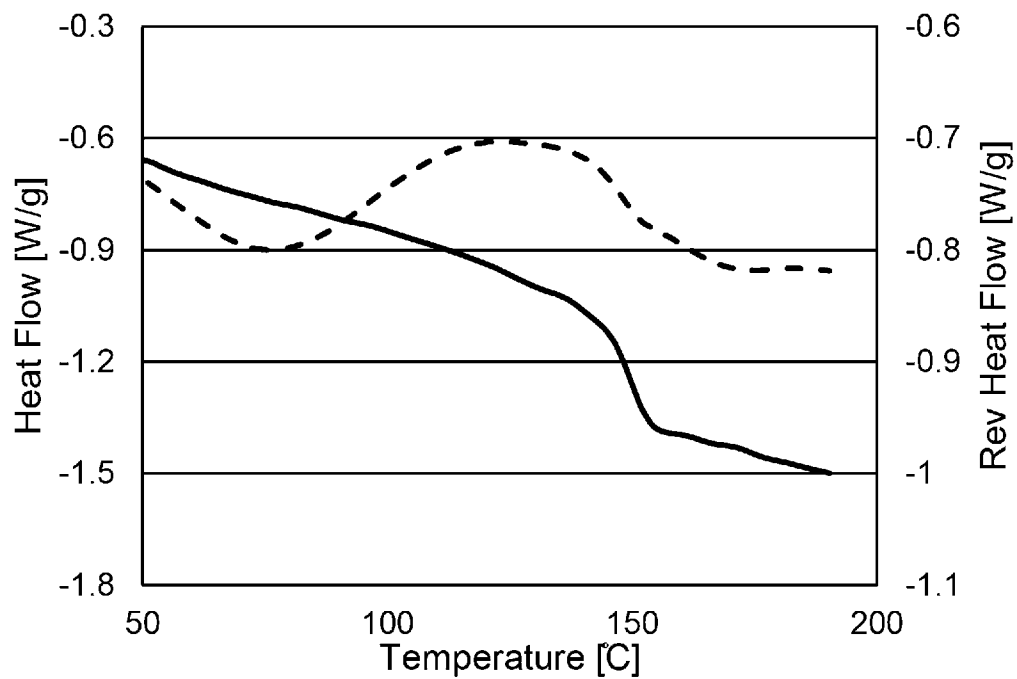


[図24]

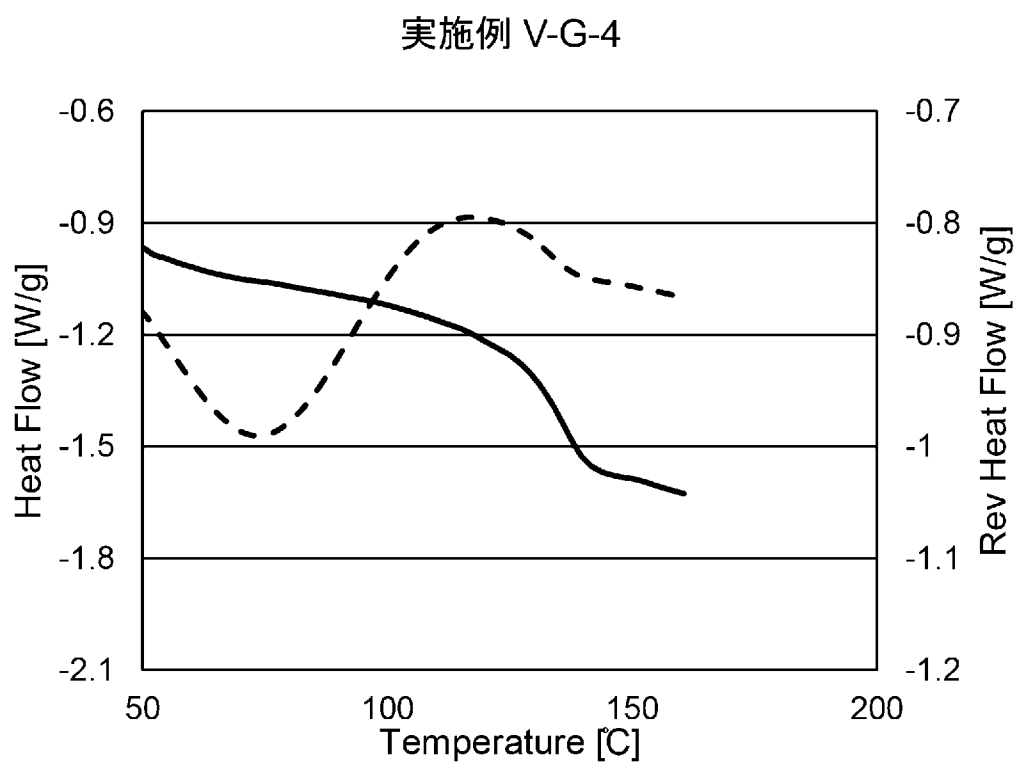


[図25]

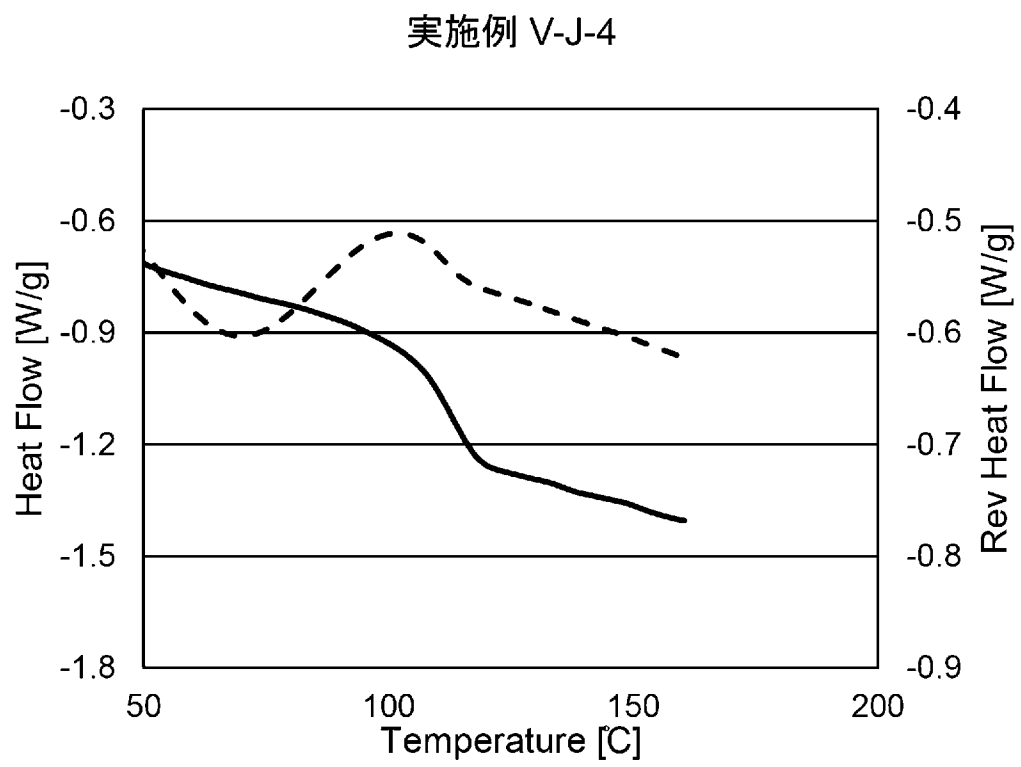
実施例 I-L-4



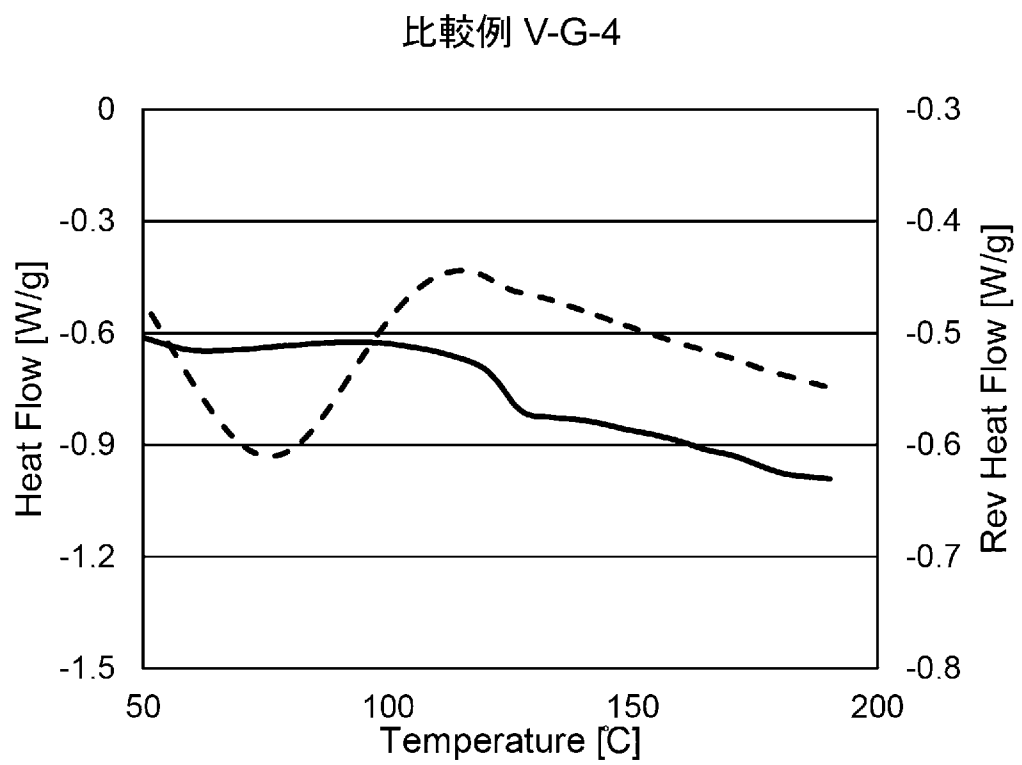
[図26]



[図27]

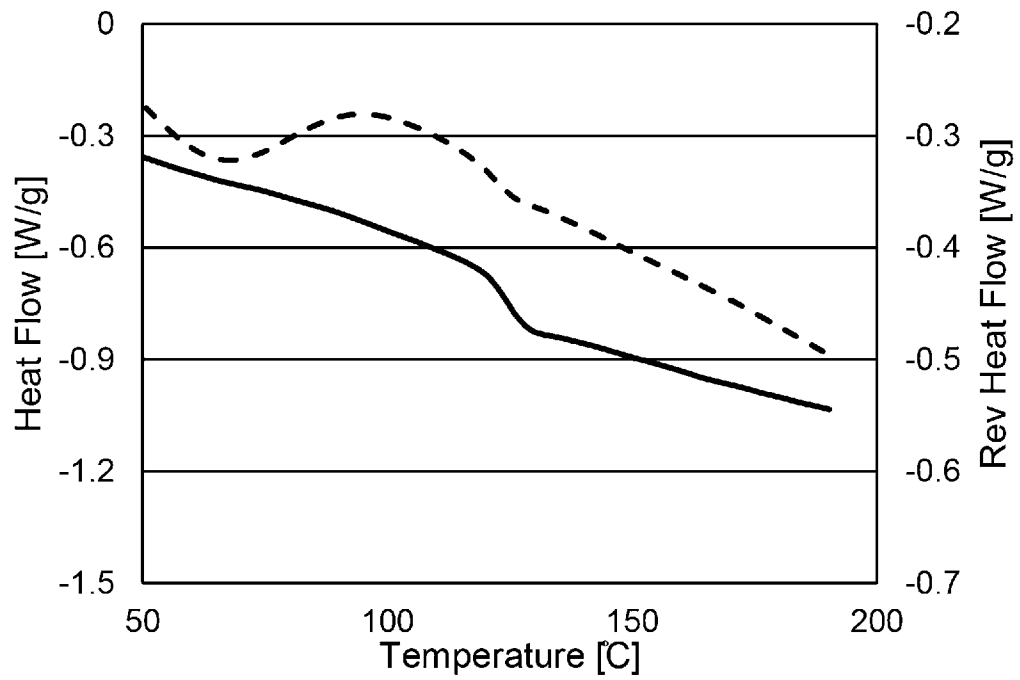


[図28]

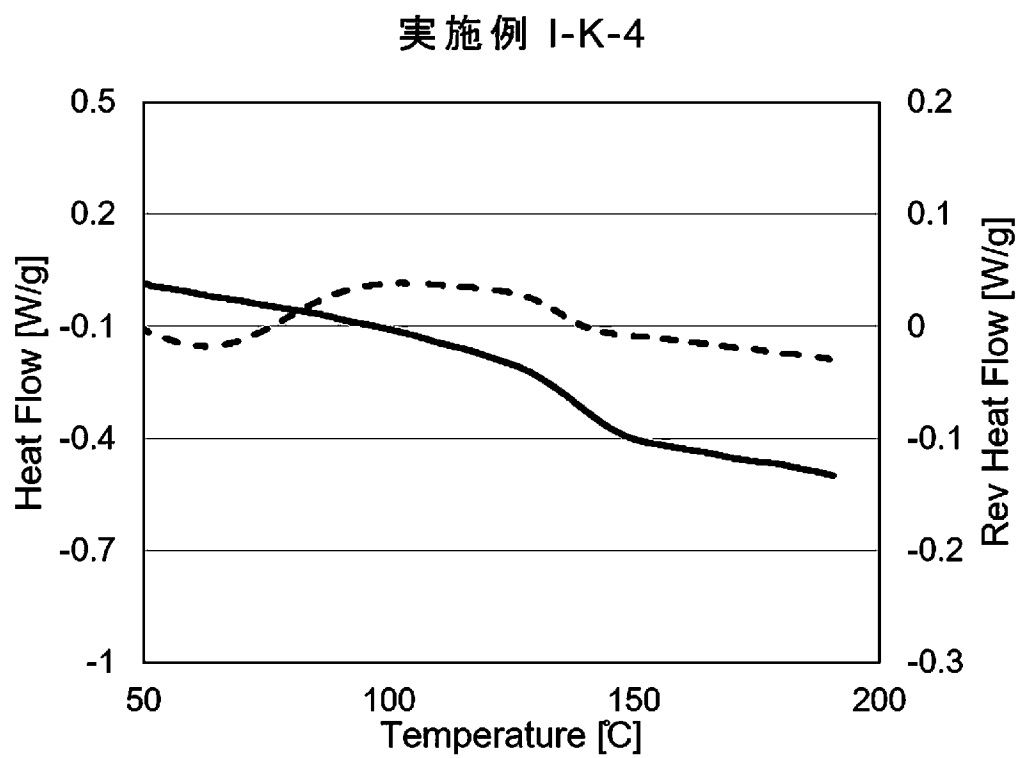


[図29]

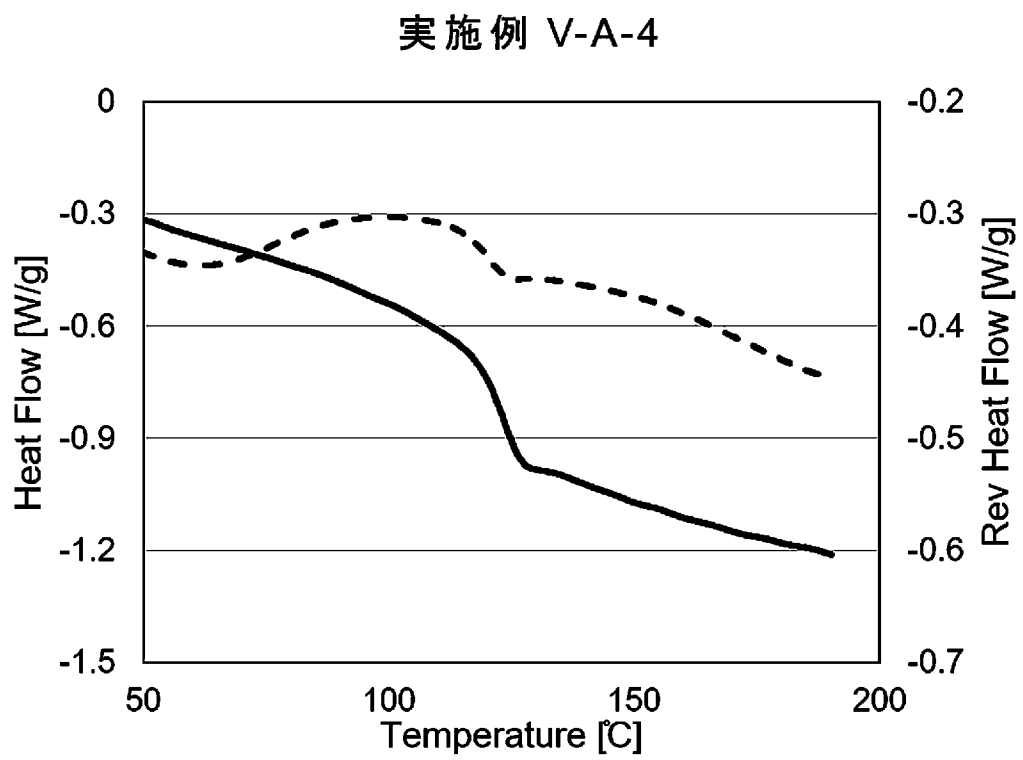
比較例 V-J-4



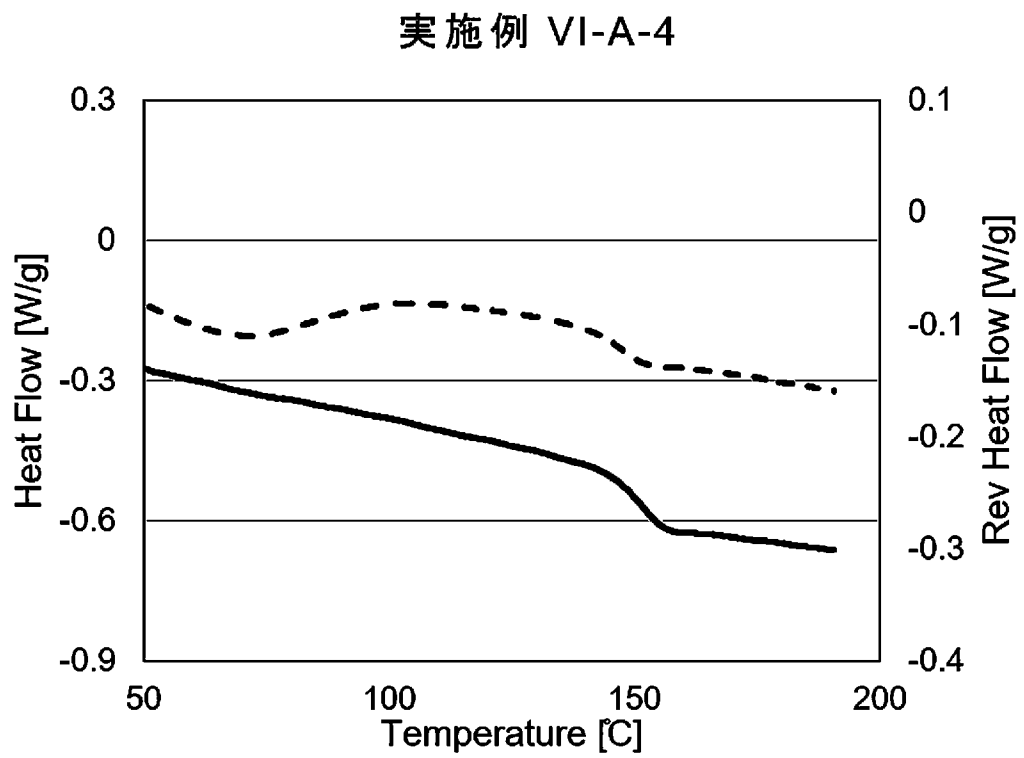
[図30]



[図31]



[図32]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/047077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C08L 101/00</i> (2006.01)i; <i>A61K 9/16</i> (2006.01)i; <i>A61K 38/08</i> (2019.01)i; <i>A61K 38/10</i> (2006.01)i; <i>A61K 38/12</i> (2006.01)i; <i>A61K 38/16</i> (2006.01)i; <i>C08L 89/00</i> (2006.01)i FI: C08L101/00; A61K9/16; A61K38/08; A61K38/10; A61K38/16; A61K38/12; C08L89/00		
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) C08L101/00; A61K9/16; A61K38/08; A61K38/10; A61K38/12; A61K38/16; C08L89/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2016-525123 A (MANNKIND CORPORATION) 22 August 2016 (2016-08-22) table 2, sample 13, etc.	1-2, 4-15
X	JP 2002-537321 A (ELAN CORPORATION, PLC) 05 November 2002 (2002-11-05) example 6, etc.	1-5, 9-14
A	JP 2021-523931 A (PALATIN TECHNOLOGIES, INC.) 09 September 2021 (2021-09-09)	1-15
A	JP 2007-503380 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 22 February 2007 (2007-02-22)	1-15
A	JP 2016-049105 A (KAO CORPORATION) 11 April 2016 (2016-04-11)	1-15
A	JP 2006-502972 A (FERRING BV) 26 January 2006 (2006-01-26)	1-15
A	JP 2017-504590 A (IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.) 09 February 2017 (2017-02-09)	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 06 February 2024		Date of mailing of the international search report 27 February 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/047077

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2016-525123 A	22 August 2016	US 2016/0158156 A1 table 2, sample 13, etc. US 2018/0221280 A1 US 2019/0358163 A1 US 2021/0244667 A1 EP 3021834 A1 CN 105451716 A KR 10-2016-0032139 A KR 10-2021-0134805 A CN 114848614 A	
JP 2002-537321 A	05 November 2002	US 2003/0091623 A1 example 6, etc. US 2007/0148228 A1 US 2007/0196464 A1 US 2008/0275001 A1 US 2010/0028421 A1 US 2010/0209499 A1 US 2013/0089604 A1 EP 1154761 A1	
JP 2021-523931 A	09 September 2021	US 2022/0088146 A1 EP 3768245 A1 CN 112188888 A KR 10-2021-0003759 A	
JP 2007-503380 A	22 February 2007	US 2007/0298116 A1 EP 1658047 A1 KR 10-2007-0054590 A	
JP 2016-049105 A	11 April 2016	US 2017/0273999 A1 CN 106793821 A	
JP 2006-502972 A	26 January 2006	US 2004/0138098 A1 US 2005/0232997 A1 US 2007/0265207 A1 US 2008/0274951 A1 US 2009/0005432 A1 US 2009/0318665 A1 US 2010/0056436 A1 US 2012/0071538 A1 US 2012/0322734 A1 US 2015/0150938 A1 US 2016/0175246 A1 US 2017/0112895 A1 US 2018/0280469 A1 US 2021/0161810 A1 CN 1649615 A CN 1981745 A KR 10-0632455 B1	
JP 2017-504590 A	09 February 2017	US 2016/0310559 A1 US 2016/0310560 A1 US 2017/0157200 A1 US 2018/0015139 A1 US 2020/0038476 A1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/047077

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2022/0031802 A1	
		US 2023/0142270 A1	
		EP 3079669 A1	
		EP 3821881 A1	
		KR 10-2016-0132001 A	
		CN 106659687 A	
		CN 112569199 A	
		KR 10-2021-0152588 A	

WO 2021/090855 A1	14 May 2021	US 2023/0151060 A1	
		EP 4043478 A1	
		KR 10-2021-0064234 A	
		KR 10-2022-0081327 A	
		CN 114729006 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C08L 101/00(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 38/08(2019.01)i; A61K 38/10(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61K 38/16(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i FI: C08L101/00; A61K9/16; A61K38/08; A61K38/10; A61K38/16; A61K38/12; C08L89/00		
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）） C08L101/00; A61K9/16; A61K38/08; A61K38/10; A61K38/12; A61K38/16; C08L89/00 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 1971-2024年 日本国実用新案登録公報 1996-2024年 日本国登録実用新案公報 1994-2024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. 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
X	JP 2016-525123 A (マンカインド コーポレイション) 22.08.2016 (2016-08-22) 表2、サンプル13等	1-2, 4-15
X	JP 2002-537321 A (エラン コーポレイション ピーエルスィー) 05.11.2002 (2002-11-05) 実施例6等	1-5, 9-14
A	JP 2021-523931 A (パラティン テクノロジーズ, インコーポレイテッド) 09.09.2021 (2021-09-09)	1-15
A	JP 2007-503380 A (ペーリンガー インゲルハイム ファルマ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング ウント コンパニー コマンデイトゲゼルシャフト) 22.02.2007 (2007-02-22)	1-15
A	JP 2016-049105 A (花王株式会社) 11.04.2016 (2016-04-11)	1-15
A	JP 2006-502972 A (フェリング ベスローテン フェンノートシャップ) 26.01.2006 (2006-01-26)	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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抵触するものではなく、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	06.02.2024	国際調査報告の発送日 27.02.2024
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 中落 臣諭 4J 1202 電話番号 03-3581-1101 内線 3457	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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	JP 2017-504590 A (アイアンウッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 09.02.2017 (2017 - 02 - 09)	1-15
A	WO 2021/090855 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14)	1-15

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/047077

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2016-525123 A	22.08.2016	US 2016/0158156 A1 表2、サンプル13等	
		US 2018/0221280 A1	
		US 2019/0358163 A1	
		US 2021/0244667 A1	
		EP 3021834 A1	
		CN 105451716 A	
		KR 10-2016-0032139 A	
		KR 10-2021-0134805 A	
		CN 114848614 A	
JP 2002-537321 A	05.11.2002	US 2003/0091623 A1 実施例6等	
		US 2007/0148228 A1	
		US 2007/0196464 A1	
		US 2008/0275001 A1	
		US 2010/0028421 A1	
		US 2010/0209499 A1	
		US 2013/0089604 A1	
		EP 1154761 A1	
JP 2021-523931 A	09.09.2021	US 2022/0088146 A1	
		EP 3768245 A1	
		CN 112188888 A	
		KR 10-2021-0003759 A	
JP 2007-503380 A	22.02.2007	US 2007/0298116 A1	
		EP 1658047 A1	
		KR 10-2007-0054590 A	
JP 2016-049105 A	11.04.2016	US 2017/0273999 A1	
		CN 106793821 A	
JP 2006-502972 A	26.01.2006	US 2004/0138098 A1	
		US 2005/0232997 A1	
		US 2007/0265207 A1	
		US 2008/0274951 A1	
		US 2009/0005432 A1	
		US 2009/0318665 A1	
		US 2010/0056436 A1	
		US 2012/0071538 A1	
		US 2012/0322734 A1	
		US 2015/0150938 A1	
		US 2016/0175246 A1	
		US 2017/0112895 A1	
		US 2018/0280469 A1	
		US 2021/0161810 A1	
		CN 1649615 A	
		CN 1981745 A	
		KR 10-0632455 B1	
JP 2017-504590 A	09.02.2017	US 2016/0310559 A1	
		US 2016/0310560 A1	
		US 2017/0157200 A1	
		US 2018/0015139 A1	
		US 2020/0038476 A1	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/047077

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
		US 2022/0031802 A1	
		US 2023/0142270 A1	
		EP 3079669 A1	
		EP 3821881 A1	
		KR 10-2016-0132001 A	
		CN 106659687 A	
		CN 112569199 A	
		KR 10-2021-0152588 A	

WO 2021/090855 A1	14.05.2021	US 2023/0151060 A1	
		EP 4043478 A1	
		KR 10-2021-0064234 A	
		KR 10-2022-0081327 A	
		CN 114729006 A	
