

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6283314号
(P6283314)

(45) 発行日 平成30年2月21日(2018.2.21)

(24) 登録日 平成30年2月2日(2018.2.2)

(51) Int.Cl. F I

A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48

請求項の数 4 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-538615 (P2014-538615)	(73) 特許権者	000144577
(86) (22) 出願日	平成25年9月27日 (2013.9.27)		株式会社三和化学研究所
(86) 国際出願番号	PCT/JP2013/076205		愛知県名古屋市東区東外堀町35番地
(87) 国際公開番号	W02014/051025	(73) 特許権者	000163006
(87) 国際公開日	平成26年4月3日 (2014.4.3)		興和株式会社
審査請求日	平成28年9月26日 (2016.9.26)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(31) 優先権主張番号	特願2012-214901 (P2012-214901)	(72) 発明者	日比野 恒之
(32) 優先日	平成24年9月27日 (2012.9.27)		愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		式会社 三和化学研究所内
		(72) 発明者	落合 直也
			愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株
			式会社 三和化学研究所内
		(72) 発明者	近藤 真弘
			愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株
			式会社 三和化学研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アナグリプチン含有固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アナグリプチン又はその塩、及びヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形製剤。

【請求項2】

ヒドロキシプロピルセルロースが崩壊剤として含有されている、請求項1に記載の固形製剤。

【請求項3】

ヒドロキシプロピルセルロースが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項1又は2に記載の固形製剤。

【請求項4】

固形製剤が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤又は散剤である、請求項1～3のいずれかに記載の固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害作用を有するアナグリプチンを含有する固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ジペプチジルペプチターゼ I V (以下、DPP-IV と略することもある。) 阻害作用

を有する化合物（D P P－I V阻害剤）は、D P P－I Vが関与する疾患、例えば、2型糖尿病等の治療剤の有効成分として有用である。このようなD P P－I V阻害剤として、特許文献1にはアナグリプチン（化学名：N-[2-({2-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]-2-オキシエチル}アミノ)-2-メチルプロピル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド）が優れたD P P－I V阻害作用を有する旨、記載されている。

【0003】

一般的に、医薬品の有効成分として有用な化合物をそのまま投与することは、服用性の観点、投与量の正確性の確保の観点等から困難であり、通常何らかの剤形に製剤化されて投与される。中でも、散剤、顆粒剤、錠剤等の固形製剤は、液剤等比べて取扱い易い、投与量の管理が容易である等のメリットを有し、汎用されている剤形である。しかしながら、アナグリプチンについては、これまで固形製剤はおろか医薬品として上市可能な剤形・製剤化技術は何ら具体的に知られていない。

10

【0004】

ところで、D P P－I V阻害剤としては、アナグリプチン以外にも、例えば、シタグリプチンリン酸塩水和物（商品名：ジャヌビア、グラクティブ）、ビルダグリプチン（商品名：エクア）、アログリプチン安息香酸塩（商品名：ネシーナ）、リナグリプチン（商品名：トラゼンタ）、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（商品名：テネリア）が、本邦を初めとして全世界的に上市され又は上市が予定されている。

【0005】

しかしながら、同効のD P P－I V阻害剤といえども、化合物が異なれば、適正な剤形とするための製剤化技術は全く異なる。特に、D P P－I V阻害剤の化学構造は相互に大きく相違するためその物理的・化学的性質も互いに大きく相違することが予想される。従って、アナグリプチンの製剤化においては、様々な検討が要求される。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第W O 2 0 0 4 / 0 6 7 5 0 9号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明者らは、アナグリプチンを含有する固形製剤を得るため、まずアナグリプチンの特性につき鋭意検討したところ、アナグリプチンの水に対する溶解度が極めて高いことが判明した。一般的に、溶解性の高い成分を含有する固形製剤においては、特に高含量とした際に製剤表面に継粉が形成され、溶出が遅くなることが知られている。継粉の形成に伴う溶出の遅延は、有効成分の放出を不安定・不確実なものとしてしまう。そのため、アナグリプチンを含有し、かつ有効成分の放出が安定した固形製剤を得るには、製剤の崩壊を促進させる崩壊剤を配合することが望ましいものと考えられた。そこで、本発明者らは、更に鋭意検討したところ、アナグリプチンを種々の崩壊剤と共存させた場合に、配合変化が生じ、アナグリプチン由来の分解物が多量に産生することが判明した。

30

【0008】

そこで、本発明は、安定性に優れる、アナグリプチンを含有する固形製剤を提供することを課題とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決するため更に鋭意検討したところ、崩壊剤として使用され得る成分の中でもヒドロキシプロピルセルロース又はその塩のみが特異的にアナグリプチンの配合変化を殆ど生じないことが判明し、これを用いれば、安定性に優れる、アナグリプチンを含有する固形製剤を得ることができることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明の主な構成は次の通りである。

50

(1) アナグリプチン又はその塩、及びヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形製剤。

(2) ヒドロキシプロピルセルロースが崩壊剤として含有されている、(1)に記載の固形製剤。

(3) ヒドロキシプロピルセルロースが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである、(1)又は(2)に記載の固形製剤。

(4) 固形製剤が、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤又は散剤である、(1)～(3)のいずれかに記載の固形製剤。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、アナグリプチンの化学的安定性に優れる固形製剤を得ることができる。

【発明を実施するための形態】

【0012】

アナグリプチンは、特許文献1の実施例2に記載された化合物であり、化学名がN-[2-({2-[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-2-メチルプロピル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミドである公知の化合物であり、同文献記載の製造方法を参考にして製造することができる。

【0013】

本発明において、「アナグリプチン又はその塩」には、アナグリプチンそのもののほか、アナグリプチンの薬学上許容される塩、さらにはアナグリプチンやその薬学上許容される塩と、水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。薬学上許容される塩としては、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。また、有機酸との塩の好適な例としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン等との塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。本発明において、アナグリプチン又はその塩としては、アナグリプチンのフリー体が好ましい。

【0014】

本発明の固形製剤におけるアナグリプチンの又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよい。例えば、1日あたり、アナグリプチン又はその塩を、アナグリプチンのフリー体換算で0.1～1000mg、好適には1～500mg、特に好適には100～400mg服用できる量を含むことができる。本発明においては、アナグリプチン又はその塩を固形製剤全質量に対して、アナグリプチンのフリー体換算で1～90質量%含有するのが好ましく、3～80質量%含有するのがより好ましく、5～70質量%含有するのが特に好ましい。

【0015】

「ヒドロキシプロピルセルロース」は、セルロースのヒドロキシプロピルエーテルであり、ヒドロキシプロポキシ基の置換率、分子量の異なるいずれのヒドロキシプロピルセルロースを用いてもよく、異なる2種以上のヒドロキシプロピルセルロースを組み合わせ用いてもよい。ヒドロキシプロポキシ基の置換率は、5～78%の範囲が好ましく、5～16%又は53～78%の範囲がより好ましい。更に、アナグリプチン又はその塩の安定性の観点から、低置換度のもの、具体的には5～16%の範囲の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが特に好ましい。なお、当該ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシ基の置換率の定量は、第十六改正日本薬局方に記載のヒドロキシプロピル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のヒドロキシプロポキシ基の定量方法に準じて行う。なお、本発明の固形製剤におけるヒドロキシプロピルセルロースの配合目的は崩壊剤に限定されず、他の目的で配合される場合も本発明に含まれる。

【0016】

ヒドロキシプロピルセルロースは、市販のものを用いることができ、具体的には例えば、L-HPC（信越化学工業）、HPC-SSL（日本曹達）、HPC-SL（日本曹達）HPC-L（日本曹達）、HPC-M（日本曹達）、HPC-H（日本曹達）等が挙げられる。

【0017】

なお、本発明においては、ヒドロキシプロピルセルロースを含有していればよく、他の崩壊剤等を組み合わせて用いる態様も本発明に含まれる。このような、他の崩壊剤は特に限定されず、具体的には例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、部分アルファ

10

【0018】

本発明の固形製剤におけるヒドロキシプロピルセルロースの含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよい。本発明においては、アナグリプチン又はその塩の安定性の観点から、固形製剤全質量に対して、0.05～40質量%含有するのが好ましく、0.1～30質量%含有するのがより好ましく、0.5～20質量%含有するのが特に好ましい。特に、ヒドロキシプロピルセルロースが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロポキシ基の置換率が5～16%の範囲）である場合においては、1～40質量%含有するのが好ましく、2～30質量%含有するのがより好ましく、3～20質量%含有するのが特に好ましい。また、ヒドロキシプロポキシ基の置換率が53～78%の範囲のヒドロキシプロピルセルロースである場合においては、0.05～30質量%含有するのが好ましく、0.1～20質量%含有するのがより好ましく、0.5～10質量%含有するのが特に好ましい。

20

【0019】

本発明の固形製剤に含まれるアナグリプチン又はその塩、及びヒドロキシプロピルセルロースの含有比は特に限定されず、アナグリプチン又はその塩の安定性に応じて適宜検討して決定すればよいが、アナグリプチン又はその塩の安定性の観点から、アナグリプチン又はその塩を、アナグリプチンのフリー体換算で100質量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースを0.5～50質量部含有するのが好ましく、1～40質量部含有するのがより好ましく、3～30質量部含有するのが特に好ましい。特に、ヒドロキシプロピルセルロースが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロポキシ基の置換率が5～16%の範囲）である場合においては、アナグリプチン又はその塩を、アナグリプチンのフリー体換算で1質量部に対し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを0.5～50質量部含有するのが好ましく、1～40質量部含有するのがより好ましく、3～30質量部含有するのが特に好ましい。また、ヒドロキシプロポキシ基の置換率が53～78%の範囲のヒドロキシプロピルセルロースである場合においては、アナグリプチン又はその塩を、アナグリプチンのフリー体換算で1質量部に対し、ヒドロキシプロポキシ基の置換率が53～78%の範囲のヒドロキシプロピルセルロースを0.1～35質量部含有するのが好ましく、0.5～25質量部含有するのがより好ましく、1～15質量部含有するのが特に好ましい。

30

40

【0020】

本発明において、「固形製剤」としては、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の剤形、例えば錠剤（通常錠、口腔内崩壊型錠剤、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠など）、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口投与用固形製剤や口腔用錠剤（ローチ剤、舌下錠、バツカル錠、付着錠、ガム剤など）等が挙げられるが、経口投与用固形製剤が好ましい。なお、これらの固形製剤は、必要に応じてフィルム、糖衣等でコーティングされていてもよい。

【0021】

本発明の固形製剤は、上記の剤形に応じ、例えば第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により製造することができる。例えば、固形製剤が錠剤である場合、ア

50

ナグリブチン又はその塩、ヒドロキシプロピルセルロースに加えて、下記のような適当な製剤添加物を混合し、次いで、圧縮成型すればよい。圧縮成型の方法としては、乾式顆粒圧縮法、半乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法等のように造粒後に圧縮成形して製造する方法や、直接粉末圧縮法等が挙げられる。造粒方法としては、押出し造粒、攪拌造粒、転動造粒、噴霧乾燥造粒、破碎造粒、流動層造粒、溶融造粒等が挙げられる。

【0022】

本発明の固形製剤の製造においては、上記した成分以外に賦形剤、結合剤、流動化剤、矯味剤、着色剤等の適当な製剤添加物を適宜用いることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖等の糖類；エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール類；結晶セルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース等のセルロース類；コメデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン類；無水リン酸水素カルシウム等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、デンプン（溶性）、ヒプロメロース、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

矯味剤としては、例えば、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム水和物、d 1-メントール、L-メントール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄、三二酸化鉄等が挙げられる。

【0023】

本発明の固形製剤は、DPP-IV阻害作用を有するアナグリブチン又はその塩を含有することから、2型糖尿病に対する医薬等として有用である。この場合において、本発明の固形製剤は、上記した1日投与量となるよう1回又は2回以上の複数回に分けて服用することができる。

【実施例】

【0024】

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

〔試験例1〕アナグリブチンと各種崩壊剤との相互作用の検討

以下に示すサンプル1～6をそれぞれ調製後に60℃、75%相対湿度の条件下で1週間保存し、保存開始直前及び1週間保存後のサンプル中のアナグリブチンの化学的安定性を評価することにより、アナグリブチンと各種崩壊剤との相互作用を検討した。

【0025】

なお化学的安定性の評価は、アナグリブチン及びその全ての分解生成物をHPLCにて測定し、全ピーク面積からアナグリブチンのピーク面積を除いたピーク面積（分解生成物由来ピーク面積）を、全ピーク面積で除して分解生成物量（%）を算出することにより行った。

【0026】

〔サンプル1〕

アナグリブチン1質量部及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）製：L-HPC LH-21）9質量部を混合し、サンプル1の混合物を得た。

〔サンプル2〕

アナグリブチン1質量部及びヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製：HPC-L）4質量部を混合し、サンプル2の混合物を得た。

【0027】

〔サンプル3〕

アナグリブチン1質量部及びカルボキシメチルセルロース（五徳薬品（株）製：NS-300）9質量部を混合し、サンプル3の混合物を得た。

〔サンプル4〕

アナグリブチン1質量部及びカルメロースカルシウム（五徳薬品（株）製：ECG-5

10

20

30

40

50

05) 9質量部を混合し、サンプル4の混合物を得た。

【0028】

〔サンプル5〕

アナグリプチン1質量部及びクロスカルメロースナトリウム（FMC Biopolymer社製：Ac-Di-Sol）9質量部を混合し、サンプル5の混合物を得た。

〔サンプル6〕

アナグリプチン1質量部及びクロスポビドン（BASF社製：コリドンCL）9質量部を混合し、サンプル6の混合物を得た。

【0029】

【表1】

10

サンプルの種類	崩壊剤の種類	分解生成物量 (%)	
		保存開始直前	1週間保存後
1	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.15	0.48
2	ヒドロキシプロピルセルロース	0.11	0.72
3	カルボキシメチルセルロース	0.11	11.27
4	カルメロースカルシウム	0.12	10.85
5	クロスカルメロースナトリウム	0.12	11.79
6	クロスポビドン	1.83	10.52

20

【0030】

結果を表1に示す。表1記載の試験結果から、アナグリプチンと、カルボキシメチルセルロース（サンプル3）、カルメロースカルシウム（サンプル4）、クロスカルメロースナトリウム（サンプル5）又はクロスポビドン（サンプル6）とを共存させた場合は、配合変化が生じ、1週間保存後において、10%以上もの分解物が生成することが判明した。

これに対し、アナグリプチンと、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（サンプル1）又はヒドロキシプロピルセルロース（サンプル2）とを共存させた場合は、保存の前後で分解物量が殆ど変化しておらず、アナグリプチンが安定化することが明らかとなった。

30

以上の試験結果から、アナグリプチン又はその塩と、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する固形製剤は、アナグリプチンの化学的安定性に優れるものであることが明らかとなった。

【0031】

〔試験例2〕 アナグリプチン及びヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤の安定性の検討

以下に示す実施例1のフィルムコーティング錠を調製後にPTP包装し、得られたPTPシートを更にアルミピロー包装したうえで、40℃、75%相対湿度の条件下で6ヶ月間保存し、保存開始直前、2ヶ月保存後、4か月保存後、及び6ヶ月保存後の錠剤中のアナグリプチンの化学的安定性を評価した。なお、化学的安定性の評価は、試験例1と同様の方法にて分解生成物量(%)を算出することにより行った。

40

【0032】

〔実施例1〕

アナグリプチン25質量部にマンニトール37.4質量部、結晶セルロース8質量部、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）製：L-HPC LH-21）8質量部を添加し、混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウム1.6質量部を添加し、混合して、打錠用粉体を得た。得られた打錠用粉体を1錠当たり80mgとなるように打錠して、錠剤を得た。

得られた錠剤1錠に対して、ヒプロメロース3.5質量部、0.65質量部のマクロゴ

50

ール6000、酸化チタン0.85質量部を水に溶解・分散した液を用いてフィルムコーティングし、5mgのフィルムコーティングを施した。得られたフィルムコーティング錠は、1錠当たりアナグリプチンを25mg含有する。

【0033】

【表2】

分解生成物量 (%)			
保存開始直前	2ヶ月保存後	4ヶ月保存後	6ヶ月保存後
0.036	0.043	0.047	0.094

10

【0034】

結果を表2に示す。表2記載の試験結果より、アナグリプチン及びヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤は、長期間保存後においても化学的安定性が保たれていることが明らかとなった。

【0035】

〔試験例3〕アナグリプチン及びヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤の安定性の検討 その2

以下に示す実施例2のフィルムコーティング錠を調製後に、乾燥剤とともに瓶包装し、40℃、75%相対湿度の条件下で6ヶ月間保存し、保存開始直前、2ヶ月保存後、4ヶ月保存後及び6ヶ月保存後の錠剤中のアナグリプチンの化学的安定性を評価した。なお、化学的安定性の評価は、試験例1と同様の方法にて分解生成物量(%)を算出することにより行った。

20

【0036】

〔実施例2〕

アナグリプチン50質量部にマンニトール74.8質量部、結晶セルロース16質量部及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）製：L-HPCLH-21）16質量部を添加し、混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウム3.2質量部を添加し、混合して、打錠用粉体を得た。得られた打錠用粉体を1錠当たり160mgとなるように打錠して、錠剤を得た。

得られた錠剤1錠に対して、ヒプロメロース7質量部、1.3質量部のマクロゴール6000、酸化チタン1.7質量部を水に溶解・分散した液を用いてフィルムコーティングし、10mgのフィルムコーティングを施した。得られたフィルムコーティング錠は、1錠当たりアナグリプチンを50mg含有する。

30

【0037】

【表3】

分解生成物量 (%)			
保存開始直前	2ヶ月保存後	4ヶ月保存後	6ヶ月保存後
0.035	0.042	0.046	0.088

40

【0038】

結果を表3に示す。表3記載の試験結果より、試験例2と同様、アナグリプチン及びヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤は、長期間保存後においても化学的安定性が保たれていることが明らかとなった。

【0039】

〔実施例3〕

以下の方法により、1錠当たりアナグリプチンを100mg含有する錠剤を製造した。すなわち、アナグリプチン100質量部を、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液（ヒドロキシプロピルセルロースとして1.5質量部）を用いて、流動層造粒した。得られた粒状物を乾燥後整粒し、整粒物に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース15質量部及び結

50

晶セルロース 30 質量部を添加し、混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウム 1.5 質量部を添加し、混合して、打錠用顆粒を得た。得られた打錠用顆粒を 1 錠当たり 148 mg となるように打錠して、錠剤を得た。

【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明によれば、DPP-IV 阻害活性を有するアナグリプチン又はその塩を含有し、安定性に優れた固形製剤を提供でき、医薬品産業等において利用できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/16 (2006.01) A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/14 (2006.01) A 6 1 K 9/14

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 国際公開第2004/067509 (WO, A1)
特表2009-535376 (JP, A)
星登, 他, 医薬品添加剤要覧, 株式会社薬業時報社, 1992年11月25日, p.26-27

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0、4 7 / 0 0、9 / 0 0
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)