(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3938938号
(P3938938)
(45)発行日　平成19年6月27日(2007.6.27)　(24)登録日　平成19年4月6日(2007.4.6)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| A61K 31/52 | (2006.01) | A61K | 31/52 |
| A61K 9/10 | (2006.01) | A61K | 9/10 |
| A61K 47/30 | (2006.01) | A61K | 47/30 |
| C07D 473/06 | (2006.01) | C07D | 473/06 |

請求項の数 6　(全 11 頁)

(21)出願番号　特願平9-507442
(86)(22)出願日　平成8年6月7日(1996.6.7)
(86)国際出願番号　PCT/JP1996/001555
(87)国際公開番号　WO1997/004782
(87)国際公開日　平成9年2月13日(1997.2.13)
審査請求日　平成15年3月6日(2003.3.6)
(31)優先権主張番号　特願平7-190058
(32)優先日　平成7年7月26日(1995.7.26)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

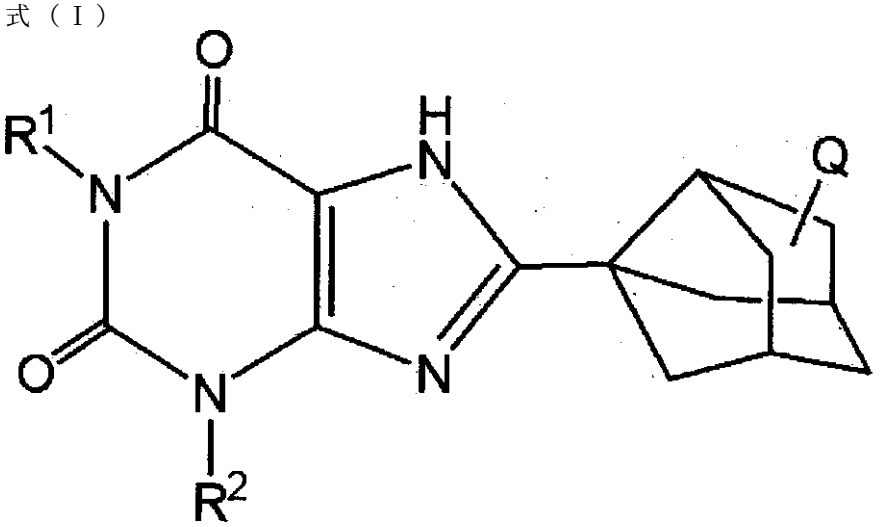
(73)特許権者
協和醗酵工業株式会社
東京都千代田区大手町１丁目６番１号
(72)発明者　木越　誠
静岡県駿東郡長泉町下土狩１１８８
(72)発明者　正田　友章
静岡県三島市加茂８－１６
(72)発明者　上野　靖彦
静岡県三島市佐野見晴台２－１－２
(72)発明者　石川　康裕
静岡県駿東郡長泉町下土狩８５５－１５
(72)発明者　早川　栄治
静岡県裾野市茶畑４９５－１５

審査官　鶴見　秀紀

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キサンチン誘導体の固体分散体または固体分散体製剤

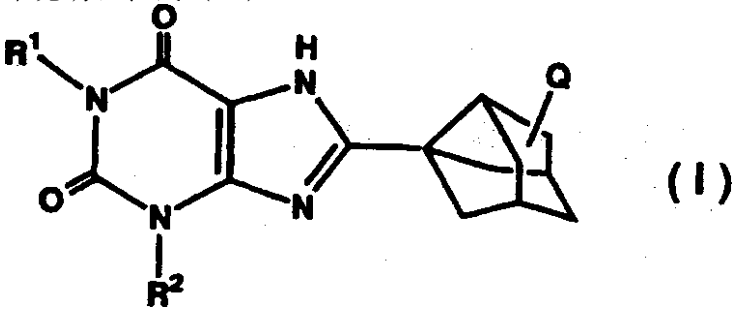
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）



(I)

（式中、$R^1$および$R^2$は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル基を表し、Ｑは水素または水酸基を表す。）で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩がメタアクリル酸コポリマーに分散した固体分散体。
【請求項２】

$R^1$および$R^2$がｎ－プロピルであり、Ｑが水素である請求項１記載の固体分散体。
【請求項３】
メタアクリル酸コポリマーがメタアクリル酸コポリマーＬである請求項１または２記載の固体分散体。
【請求項４】
化合物（Ｉ）とメタアクリル酸コポリマーの配合比が３：１～１：５（重量比）であることを特徴とする請求項１～３のいずれかに記載の固体分散体。
【請求項５】
吸着担体に、前記化合物（Ｉ）および前記メタアクリル酸コポリマーの溶液をスプレーすることによって得られることを特徴とする請求項１～４のいずれかに記載の固体分散体。
【請求項６】
吸着担体が、乳糖、白糖、ブドウ糖、還元麦芽糖、マンニトール、ソルビトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、プルラン、結晶セルロース、微結晶セルロース、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ホモセリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、アミノブチル酸、アミノカプロン酸またはグリシルグリシンである請求項５記載の固体分散体。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は、アデノシンＡ１受容体拮抗活性を示し、利尿作用、腎保護作用、気管支拡張作用、脳機能改善作用、抗痴呆作用等を有するキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の固体分散体または固体分散体製剤に関する。
背景技術
水難溶性でかつ結晶性の高い薬物は消化管内での溶解度の低さと溶解速度の遅さから、一般にバイオアベイラビリティーが低い。この吸収性を改善するために、従来より薬物結晶を微粉砕したり、非晶質化する方法が検討されている。
しかしながら、微粉砕するとロット間で粒子径のバラツキが生じたり、粒子間力が強くなって凝集が起こるという問題がある。
非晶質化の方法としては、単独粉砕、固体分散体等がある。単独粉砕で非晶質化する薬物結晶は限られている。また、水難溶性の化合物を高分子に分散させて固体分散体とし、溶解性や吸収性を改善することが知られている。
しかし、難溶性薬物であるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の固体分散体または固体分散体製剤は知られていない。
発明の開示
本発明は、式（Ｉ）




(I)

（式中、$R^1$および$R^2$は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル基を表し、Ｑは水素または水酸基を表す。）で表されるキサンチン誘導体［似下、化合物（Ｉ）という。］またはその薬理的に許容される塩と高分子を含む固体分散体に関する。
また、本発明は、化合物（Ｉ）で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩と高分子を含む固体分散体製剤に関する。
式（Ｉ）の定義において、低級アルキルは、直鎖または分岐状の炭素数１～６の、例えば

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を包含する。置換低級アルキルの置換基としては、例えば、水酸基、アセチル基等が挙げられる。

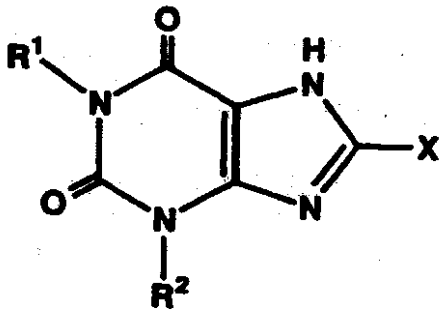
化合物（Ｉ）の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機酸アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

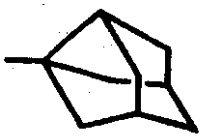
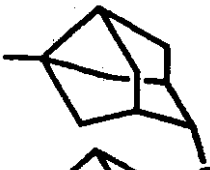
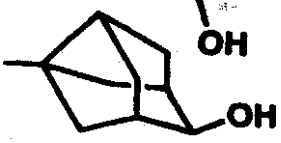
化合物（Ｉ）の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等の付加塩があげられる。

化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩は、特開平３－１７３８８９号公報記載の方法により製造することができる。

化合物（Ｉ）の具体例を第１表に示す。

第１表



| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | X |
|---|---|---|---|
| 1 | $n\text{-}C_3H_7$ | $n\text{-}C_3H_7$ |  |
| 2 | $n\text{-}C_3H_7$ | $n\text{-}C_3H_7$ |  |
| 3 | $n\text{-}C_3H_7$ | $n\text{-}C_3H_7$ |  |
| 4 | $CH_3CHCH_2$ (OH) | $n\text{-}C_3H_7$ |  |
| 5 | $CH_3CCH_2$ (=O) | $n\text{-}C_3H_7$ |  |

化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩は、固体分散体または固体分散体製剤中１～５０重量％、好ましくは３～１０重量％含まれる。

本発明に用いられる高分子としては、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩を分散することができるものであればとくに制限はなく、各種天然高分子および合成高分子が用いられる。これら高分子としては、アラビアゴム等のゴム類、ゼラチン、寒天等の多糖類、結晶セルロース、微結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース類およびその誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等のポリビニル誘導体、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーＥ、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーＲＳ等のアミノアルキルメタアクリレートコポリマー類、メタアクリル酸コポリマーＬ、メタアクリル酸コポリマーＬＤ、メタアクリル酸コポリマーＳ等のメタアクリル酸コポリマー類等の合成

高分子等があげられる。これら高分子の中で腸溶性高分子が好ましい。腸溶性高分子としては、例えば、メタアクリル酸コポリマーＬ（商品名：オイドラギットＬ１００、オイドラギットＬ１００－５５；ロームファーマ社）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートＨＰ－５５；信越化学社）、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、カルボキシメチルエチルセルロース等が挙げられるが、メタアクリル酸コポリマーＬ（商品名：オイドラギットＬ１００）が好ましく用いられる。

当該高分子は、固体分散体または固体分散体製剤中３～５０重量％、好ましくは９～１０重量％含まれる。

本発明の固体分散体または固体分散体製剤における化合物（Ｉ）と高分子の配合比は３：１～１：５（重量比）であり、とくに、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩が３重量％のとき配合比は１：３、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩が１０～２０重量％のとき配合比は１：１が好ましい。

本発明の固体分散体は、例えば混合粉砕法、溶媒法、溶融法、加熱溶融混練法等により調製できる。

混合粉砕法とは、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩を高分子とともに混合機器等を用いて混合したものを粉砕機等を用いて粉砕する方法をいう。溶媒法とは、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩と高分子とを有機溶媒に溶解または分散し、ついで有機溶媒を常法により減圧下または常圧下で除去する方法をいう。

溶媒法に用いられる有機溶媒としては、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩および高分子を溶解するものであればとくに制限はない。このような溶媒として、例えば脂肪族ハロゲン化炭化水素、ケトン類、アルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、エステル類、有機酸類、アミド類およびこれらの混合溶剤があげられる。脂肪族ハロゲン化炭化水素としては、例えば塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム等をあげることができる。ケトン類としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等をあげることができる。アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等をあげることができる。エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等をあげることができる。脂肪族炭化水素としては、例えばｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン等をあげることができる。芳香族炭化水素としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等をあげることができる。エステル類としては、例えば酢酸エチル等をあげることができる。有機酸類としては、例えば酢酸、プロピオン酸等をあげることができる。アミド類としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等をあげることができる。好ましくは脂肪族ハロゲン化炭化水素、アルコール類および脂肪族ハロゲン化炭化水素とアルコール類の混合液であり、特に好ましくはエタノール／塩化メチレン（１／１）混合液である。

有機溶媒を除去する場合には、その処理温度、処理時間等の操作条件は、使用する化合物、高分子および溶媒等により異なるが、通常室温～１５０℃で、数分～十数時間である。

溶媒法による固体分散体は、例えば、流動層造粒装置、攪拌造粒装置、噴霧乾燥造粒装置、真空乾燥造粒装置等を用いて製造される。具体的には以下のようにして製造される。

化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩を高分子とともに有機溶媒に溶解しスプレー液を調製する。この際、スプレー液に界面活性剤を添加してもよい。界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ショ糖脂肪酸エステル等があげられる。ショ糖脂肪酸エステルには脂肪酸の炭素鎖やエステル濃度によって種々のＨＬＢ値をもったものがあるが、ＨＬＢ値が高いショ糖脂肪酸エステル、例えば、ＨＬＢ値２２のショ糖脂肪酸エステル（リョートーシュガーエステルＤＫ－ＳＳ；三菱化学）が好ましく用いられる。界面活性剤の濃度は、０．１～５．０重量％が好ましい。

このスプレー液における化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩と高分子の固形分濃度は５～２３（重量／体積）％の範囲であるが、好ましくは１１～１５（重量／体積）％、より好ましくは１５（重量／体積）％である。

このスプレー液をスプレードライまたは吸着担体にスプレーするか、水中に注入し、得られた造粒物を採取することによって本発明の固体分散体製剤を得ることができる。吸着担体としては、製剤分野で通常に用いられる賦形剤を用いることができる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、還元麦芽糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、プルラン等のデンプン類およびその誘導体、結晶セルロース、微結晶セルロース等のセルロース類、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ホモセリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン等のアミノ酸、アミノブチル酸、アミノカプロン酸、グリシルグリシン等があげられる。例えば乳糖は２００メッシュのものが特に好ましい。

このスプレードライを行うにあたっては、さらに真空乾燥装置、あるいはマイクロウエーブ乾燥装置を装備した造粒機を用いてもよい。

溶融法とは、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩を高分子に溶解または分散し、ついで急冷する方法をいう。溶解または分散する方法としては、化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩または高分子の融点または軟化点以上に加熱して攪拌する方法があげられる。この場合、可塑剤や前述の界面活性剤等の添加剤を添加することができる。可塑剤としては、例えばクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン等があげられる。

溶融法による固体分散体は、例えば加熱装置付き攪拌造粒機を用いて製造される。化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩と高分子の物理混合物を予め調製する。この混合物には、必要に応じて、前述の可塑剤や界面活性剤等を添加してもよい。処理温度、処理時間等の操作条件は、使用する化合物、高分子および添加剤の濃度や種類等で異なるが、通常室温～１５０℃で、数分～十数時間である。ついで急冷することにより、固体分散体が得られる。急冷する温度としては－８０℃～室温で行う。

加熱溶融混練法とは、加熱装置を備えた押し出し機、例えば２軸エクストルーダー等で加熱・加圧下で混合して、固体分散体を得る方法である。処理温度、処理圧力、処理時間等の操作条件は、使用する化合物、高分子および添加剤の濃度や種類等で異なるが、通常室温～１５０℃、１０～２００ｋｇ／ｃｍ$^2$、数分～十数時間である。

加熱溶融混練法による固体分散体は、例えば２軸エクストルーダー等を用いて製造される。具体的には以下のようにして製造される。

化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩と高分子および必要に応じて前述の添加剤を予め物理混合する。これを粉体供給速度１０～２００ｇ／分で供給する。処理条件は、スクリュー回転数５０～３００r.p.m.、温度２０～２００℃、圧力４０～１２０ｋｇ／ｃｍ$^2$で行う。これによりプラスチック様の固体分散体が得られる。これを粉砕機を用いて粉砕することにより固体分散体粉末を得ることができる。

混合粉砕、溶媒法、溶融法、加熱溶融混練法等で得られる化合物（Ｉ）またはその薬理的に許容される塩の固体分散体はそのまま散剤、顆粒剤として使用することができるが、常法に従ってさらに製剤に加工する工程、例えば混合工程、造粒加工工程、打錠工程、カプセル充填工程、コーティング工程等の製剤化工程を経て固体分散体製剤にして使用することができる。

混合工程とは、例えば該固体分散体と他の化合物を混合機等を用いて混合する工程をいう。造粒加工工程とは、例えば該固体分散体を造粒混合機器等を用いて造粒する工程をいう。打錠工程とは、例えば該固体分散体を打錠機器等を用いて打錠する工程をいう。カプセル充填工程とは、例えば該固体分散体をカプセル充填機器等を用いてカプセルに充填する工程をいう。コーティング工程とは、例えば該固体分散体をコーティング機器等を用いてコーティング剤によりコーティングする工程をいう。

このようにして得られる製剤としては、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等種々の剤形が含まれる。また、必要に応じて着色剤、矯味剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤等の添加剤を加えることができる。これらの添加剤は各工程の好適な方法で添加すること

ができる。着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、各種食用色素、銅クロロフィンナトリウム等があげられる。矯味剤としては、例えばショ糖、サッカリン、アスパルテーム、マンニトール、デキストラン、レモン香料、メントール、クエン酸等があげられる。賦形剤としては、前述の賦形剤をあげることができる。崩壊剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム等をあげることができる。滑沢剤としは、ステアリン酸マグネシウム等をあげることがでる。界面活性剤としては、前述の界面活性剤をあげることができる。

自動カプセル充填機または打錠機を用いる場合はピストンまたは杵への粉体の付着を防ぐため、カプセル充填または打錠の前段階に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを０．５～２重量％となるように混合することが好ましい。

本発明の固体分散体および固体分散体製剤の効果について試験例で説明する。

試験例１

実施例１および実施例３で得られた固体分散体のそれぞれ１．６７ｇ、実施例２で得られた固体分散体の０．５０ｇを、ラウリル硫酸ナトリウム０．３重量％を含む水溶液９００ml中に投入し、パドル法３７℃、１００r.p.m.の条件下で溶出試験を行なった。その結果を図１に示した。また、比較のため、固体分散体の代わりに、化合物１の結晶５０ｍｇ、比較例１で得られた錠剤をそれぞれ用い、同様な溶出試験を行った。その結果を図１に示す。図１より、本発明の固体分散体の溶出性は、化合物１の結晶および比較例１で得られた製剤より有意に高かった。

試験例２

実施例６、７および８で得られた固体分散体製剤を雄ビーグル犬に水２０ｍｌと共に経口投与した。比較のため、化合物１の結晶５ｍｇをゼラチンハードカプセルに充填し製剤化したものおよび比較例１の錠剤をそれぞれ同様にビーグル犬に投与した。それぞれの製剤の投与量（体重１ｋｇ当たりの化合物１重量）と１群の匹数を第２表に示した。

**第２表**

| | 投与量（ｍｇ／ｋｇ） | 匹数（１群当たり） |
|---|---|---|
| 実施例６ | 3 | 5 |
| 実施例７ | 3 | 4 |
| 実施例８ | 3 | 5 |
| 化合物１結晶 | 6 | 2 |
| 比較例１ | 4 | 5 |

この吸収比較実験結果の薬動パラメーターを第３表に示した。

第３表

| 血漿中濃度曲線下面積（０－２４，ｎｇ・ｈ／ｍｌ） | |
|---|---|
| 投与製剤 | 未変化体（３ｍｇ／ｋｇ換算） |
| 実施例６ | ４０４．３± ８０．１ |
| 実施例７ | １５６．２±１４１．５ |
| 実施例８ | １１０．３± ５３．６ |
| 化合物１結晶 | ６９．９± ２．６ |
| 比較例１ | ７７．３± ６１．８ |

この吸収比較実験の結果、本発明の固体分散体は、化合物１の結晶および比較例１の製剤よりも優れた吸収性を有していた。

【図面の簡単な説明】

図１は、実施例１～３の固体分散体、化合物１の結晶および比較例１の製剤の溶出試験の結果を示す。黒丸は実施例１の製剤を、黒四角は実施例２の固体分散体を、黒三角は実施例３の固体分散体を、白四角は化合物１の結晶を、白丸は比較例１の製剤をそれぞれ示す。

図２は、化合物１の示差走査熱量計（ＤＳＣ）測定の結果を示す。

図３は、実施例２の固体分散体と同処方の物理混合物のＤＳＣ測定結果を示す。

図４は、実施例３の固体分散体のＤＳＣ測定結果を示す。

図５は、実施例４の固体分散体のＤＳＣ測定結果を示す。

図６は、実施例５の固体分散体のＤＳＣ測定結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

実施例１

化合物１の３０ｇおよびメタアクリル酸コポリマーＬ（オイドラギットＬ１００、ローム ファーマ社製）９０ｇをエタノール／塩化メチレン（１／１、重量比）混液７００ｇに溶解し、流動層造粒法により乳糖（２００メッシュ）８８０ｇにスプレーして固体分散体を得た。このときの流動層造粒の条件は、吸気温度６０℃、スプレー液固形分濃度１５（重量／体積）％、スプレー圧力２．０kg／$cm^2$とした。化合物１を３重量％含む固体分散体の粉体特性を第４表に示した。

第４表

| 見掛け比容積 | |
|---|---|
| 粗比容積（ｍｌ／ｇ） | ２．３２ |
| 密比容積（ｍｌ／ｇ） | １．７５ |

実施例２

化合物１を２００ｇ、メタアクリル酸コポリマーＬを２００ｇ、乳糖を６００ｇとする以外は、実施例１と同様にして、化合物１を２０重量％含む固体分散体を得た。ＤＳＣにより化合物１単独の測定結果を図２に、化合物１を２０重量％含む固体分散体と同処方の物理混合物の測定結果を図３に、化合物１を２０重量％含む固体分散体の測定結果を図４にそれぞれ示した。図４において、図２および図３に認められた化合物１の融点ピークが消失していることから、本発明の固体分散体は、非晶質化されていることが示唆された。

実施例３

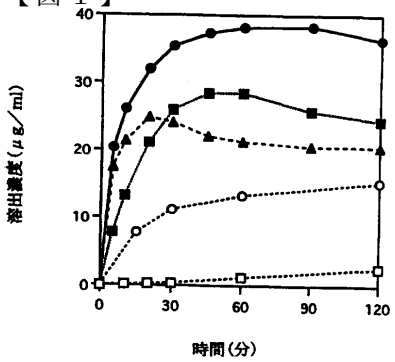
メタアクリル酸コポリマーＬの代わりに水溶性の高分子であるポリビニルピロリドンＫ３

０を用いる以外は実施例１と同様にして、化合物１を３重量％含む固体分散体を得た。
実施例４
化合物１を７５ｇおよびメタアクリル酸コポリマーＬ（オイドラギットＬ１００、ロームファーマ社製）２２５ｇを２軸エクストルーダー（栗本鉄工所製）にて加熱溶融混練し、化合物１の濃度が２５重量％の固体分散体を得た。本固体分散体のＤＳＣによる測定結果を図５に示す。化合物１の融点ピークが消失していることから非晶化されていることが示唆された。
実施例５
化合物１を１５０ｇおよびメタアクリル酸コポリマーＬ（オイドラギットＬ１００、ロームファーマ社製）１５０ｇを２軸エクストルーダー（栗本鉄工所製）にて加熱溶融混練し、化合物１の濃度が５０重量％の固体分散体を得た。本固体分散体のＤＳＣによる測定結果を図６に示す。化合物１の融点ピークが消失していることから非晶化されていることが示唆された。
実施例６
実施例１で得た固体分散体を０号ゼラチンハードカプセルに３３３．３ｍｇづつ充填し、化合物１を１０ｍｇ含有する固体分散体製剤を得た。
実施例７
実施例２で得た固体分散体を２号ゼラチンハードカプセルに１５０．０ｍｇづつ充填し、化合物１を３０ｍｇ含有する固体分散体製剤を得た。
実施例８
実施例３で得た固体分散体を０号ゼラチンハードカプセルに３３３．３ｍｇづつ充填し、化合物１を１０ｍｇ含有する固体分散体製剤を得た。
比較例１
化合物１の微粉砕品４０．０ｇ、乳糖１３７．６ｇ、トウモロコシデンプン５９．０ｇおよびポリビニルポリピロリドン１３．０ｇを、ポリビニルアルコール７．８ｇを蒸留水３１．２ｇに溶解した液を結合剤液として用いて流動層造粒し、その造粒物にステアリン酸マグネシウム２．６ｇを混合し錠剤を製造した。このとき、１錠中には化合物１の微粉砕品２０．０ｍｇ、乳糖６８．８ｍｇ、トウモロコシデンプン２９．５ｍｇ、ポリビニルポリピロリドン６．５ｍｇ、ポリビニルアルコール３．９ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム１．３ｍｇを含有する。

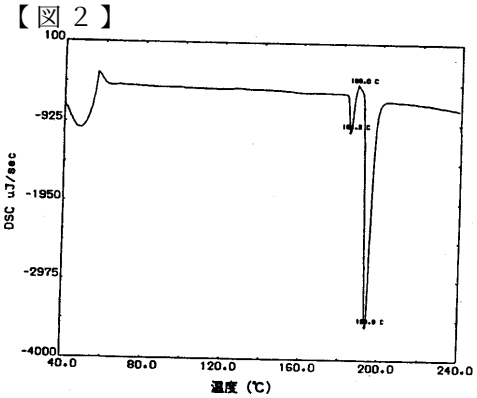
産業上の利用可能性

本発明により、難溶性かつ結晶性の薬物である化合物（Ｉ）の溶出性および吸収性が高く、更に工業的規模での生産に適した粉体特性をも有する固体分散体または固体分散体製剤が提供される。

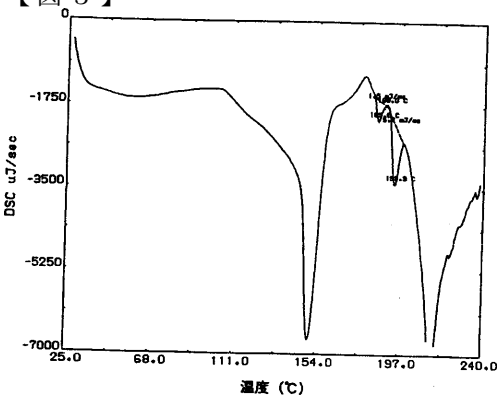
【図１】



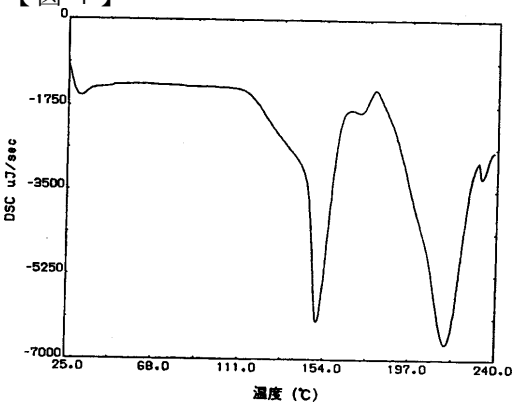

【図２】



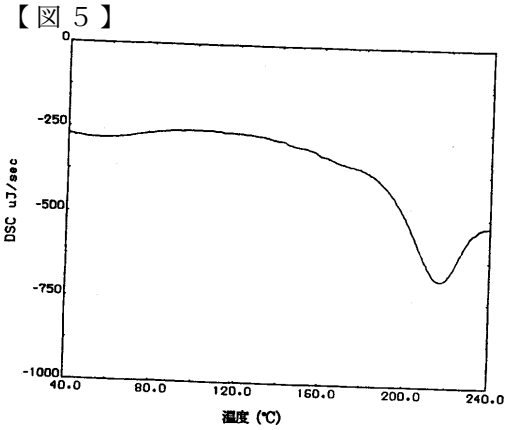

【図３】



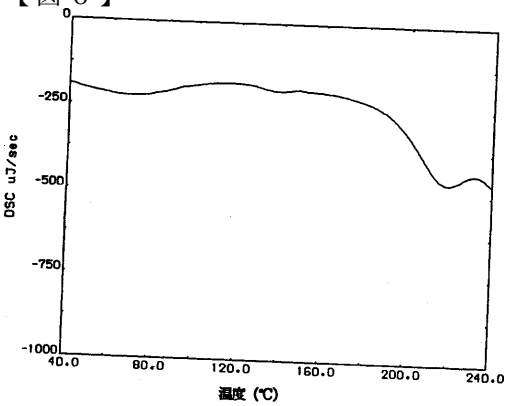

【図４】




【図５】




【図６】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開平０３－１７３８８９（ＪＰ，Ａ）
特表平０７－５０４１６２（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－２２２１１６（ＪＰ，Ａ）
Zingone G. et al, Characterization and dissolution study of solid dispersions of theophylline and indomethacin with PVP/VA copolymers, S.T.P. Pharma Sciences, １９９２年, Vol.2,No.2, pp.186-192
Yuasa, Hiroshi et al, Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. VI. Release mechanism of a slightly water-soluble medicine and interction between flurbiprofen and hydroxypropyl cellulose in solid dispersion, Chemical & Pharmaceutical Bulletin , １９９４年, Vol.42,No.2, pp.354-358

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 31/52
A61K 9/10
A61K 47/30
C07D473/06