

(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
2020年6月11日(11.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/116447 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/426 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/047231

(22) 国際出願日: 2019年12月3日(03.12.2019)

(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 2018-227328 2018年12月4日(04.12.2018) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

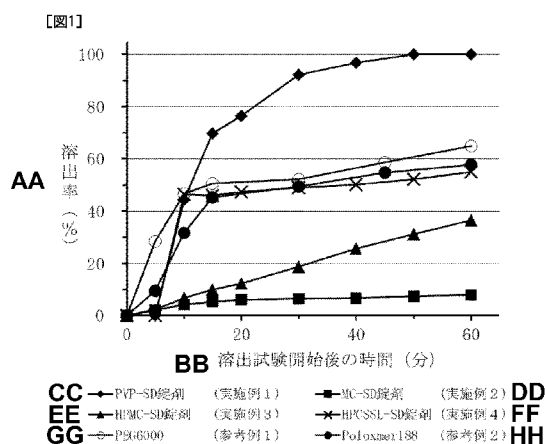
(72) 発明者: 佐久間 聡 (SAKUMA Satoshi); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 杉田 健一, 外 (SUGITA Ken-ichi et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

(54) Title: SOLID DISPERSION OF POORLY SOLUBLE DRUG

(54) 発明の名称: 難溶性薬物の固体分散体



AA Elution rate
BB Time after elution test started (min)
CC PVP-SD tablet (example 1)
DD MC-SD tablet (example 2)
EE HPMC-SD tablet (example 3)
FF HPCSSL-SD tablet (example 4)
GG PEG6000 (reference example 1)
HH Poloxamer188 (reference example 2)

(57) Abstract: As a result of providing a solid dispersion containing (2E)-3-{2,6-dichloro-4-[(4-{3-[(1S)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl}-1,3-thiazole-2-yl)carbamoyl]phenyl}-2-methyl-2-propenoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a water-soluble polymer, the water solubility of the compound increases, and thus, the absorbability of the compound increases when orally administered.

(57) 要約: (2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩および水溶性高分子を含有する固体分散体の提供によって、当該化合物の水溶解度が増加し、経口投与における当該化合物の吸収性が増加する。

[続葉有]

NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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).

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： 難溶性薬物の固体分散体

技術分野

[0001] 本発明は、難溶性薬物の溶出性、経口吸収性を高めるための固体分散体に関する。

背景技術

[0002] 分子内に極性基を有する難溶性薬物を経口投与した場合、消化管内 pH 条件における低溶解性により経口吸収性が低下する場合がある。特に分子内に酸性基を有する化合物の多くは、pH が低くなるほど溶解性が減少し難溶性となることから、経口投与した場合に胃内で製剤中から効率良く溶出されず、また一旦溶出したとしてもすぐに析出することもあり、経口吸収性の低さが問題となっている。このような化合物の一例として、(2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩（以下、「化合物 I」という場合がある。）がある（特許文献 1～3）。

[0003] 難溶性薬物の経口吸収性を改善する方法として、種々の検討が行われている。例えば、難溶性薬物が分子内に酸性基を有する化合物である場合は、（1）難溶性薬物を塩にすることにより溶解性を改善した製剤（特許文献 4）、および（2）pH が低いと、溶解性が低下する難溶性薬物であれば、アルカリ剤を配合して難溶性薬物の近傍をアルカリ環境にすることにより、溶解性を改善した製剤（特許文献 5～7、非特許文献 1）とすることが報告されている。

[0004] 特許文献 4 において、難溶性薬物を塩にすることにより、pH 7 の水への溶解性を改善しているが、経口投与後に胃の酸性 pH 条件で薬物の析出が起こり得ることが記載されている。

特許文献５の製剤は、難溶性薬物を含有する造粒物にアルカリ剤を外部より添加して製造しており、また、非特許文献１の製剤は、難溶性薬物、アルカリ剤を含む混合物を直接打錠し、それぞれの製剤で薬物の溶出性を改善しているが、難溶性が特に高い薬物の製剤とするには、多量のアルカリ剤の配合が必要であり、製剤として適していない。

また、特許文献６および７の製剤は、難溶性薬物、アルカリ剤および崩壊剤を一括して造粒しているため、崩壊時に造粒物自体が崩壊することにより、難溶性薬物の近傍よりアルカリ剤が分散して、難溶性薬物の溶解に適した環境が失われる可能性がある。

[0005] 難溶性薬物の経口吸収性を改善する方法の一つとして、固体分散体を形成する方法が知られている。固体分散体は、微細化した難溶性薬物を基剤に担持させて製造するため、難溶性薬物が固体分散体中において非晶質状態で存在する（非特許文献２）。固体分散体としては、特許文献８～１５に固体分散体が開示されている。しかし、特許文献８～１５に開示される固体分散体中の化合物と本出願の化合物Ⅰとは、化学構造が大きく異なり、これらの文献において、化合物Ⅰが固体分散体中において非晶質状態で存在することは開示されていない。

以上より、化合物Ⅰの溶解性を改善し、経口吸収性を改善する方法として、化合物Ⅰの固体分散体の開発が期待されている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献１：国際公開２００５／０１４５６１号パンフレット
特許文献２：国際公開２００９／０１７０９８号パンフレット
特許文献３：国際公開２０１２／０４３７０９号パンフレット
特許文献４：国際公開２００６／１００２８１号パンフレット
特許文献５：国際公開２００９／０４８９４０号パンフレット
特許文献６：国際公開２００７／０６１４１５号パンフレット
特許文献７：日本国出願公開平３－２４０７２９号

特許文献8：日本国出願公開平7－118154号

特許文献9：国際公開98／01122号パンフレット

特許文献10：国際公開2009／123169号パンフレット

特許文献11：日本国出願公表2012－522791号

特許文献12：日本国出願公表2012－527491号

特許文献13：日本国出願公開2014－58584号

特許文献14：日本国出願公開2018－20982号

特許文献15：国際公開2010／107040号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：「経口投与製剤の設計と評価」、178頁、（1995年）

非特許文献2：薬剤学、69巻、5号、329～335頁、（2009年）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、難溶性薬物、特に化合物Ⅰの溶解性が改善され、その結果、経口吸収性も改善された製剤、特に固体分散体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、化合物Ⅰを含有する固体分散体が見出され、以下の発明（以下、「本発明製剤」という場合がある。）を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、

（1）（2E）－3－{2，6－ジクロロ－4－[（4－{3－[（1S）－1－（ヘキシルオキシ）エチル]－2－メトキシフェニル}－1，3－チアゾール－2－イル）カルバモイル]フェニル}－2－メチル－2－プロペン酸またはその製薬上許容される塩、および水溶性高分子を含有する固体分散体、

（2）水溶性高分子がセルロース系高分子、ビニル系高分子、アクリル酸系高分子およびポリエーテル系高分子からなる群から選択される1以上である上記（1）記載の固体分散体、

(3) 水溶性高分子がセルロース系高分子であり、当該セルロース系高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムおよび酢酸フタル酸セルロースからなる群から選択される1以上である上記(2)記載の固体分散体、

(4) セルロース系高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースおよび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からなる群から選択される1以上である上記(3)記載の固体分散体、

(5) セルロース系高分子がメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースおよび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からなる群から選択される1以上である上記(4)記載の固体分散体、

(6) 水溶性高分子がビニル系高分子であり、当該ビニル系高分子がポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、フマル酸・ステアリル酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物およ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から選択される1以上である上記(2)記載の固体分散体、

(7) ビニル系高分子がポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルアルコールおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選択される1以上である上記(6)記載の固体分散体、

(8) ビニル系高分子がポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルポ

リピロリドンである上記（７）記載の固体分散体、

（９）水溶性高分子がアクリル酸系高分子であり、当該アクリル酸系高分子がアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、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、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー、アンモニアルキルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーおよび２－メチル－５－ビニルピリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーからなる群から選択される１以上である上記（２）記載の固体分散体、

（１０）水溶性高分子がポリエーテル系高分子であり、当該ポリエーテル系高分子がポリエチレングリコールおよび／またはプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロック共重合体である上記（２）記載の固体分散体、

（１１）（２Ｅ）－３－{２，６－ジクロロ－４－[（４－{３－[（１Ｓ）－１－（ヘキシルオキシ）エチル]－２－メトキシフェニル}－１，３－チアゾール－２－イル）カルバモイル]フェニル}－２－メチル－２－プロペン酸またはその製薬上許容される塩、および水溶性高分子を含有し、当該化合物またはその製薬上許容される塩と水溶性高分子の重量比が、１：０．１～１：５０である上記（１）から（１０）のいずれかに記載の固体分散体、

（１２）前記化合物またはその製薬上許容される塩と水溶性高分子の重量比が、１：０．５～１：２５である上記（１１）記載の固体分散体、

（１３）前記化合物またはその製薬上許容される塩と水溶性高分子の重量比が、１：１～１：１０である上記（１２）記載の固体分散体、

（１４）上記（１）から（１３）のいずれかに記載の固体分散体を含有する、散剤、顆粒剤および錠剤からなる群から選択されるいずれかの固形製剤、

（１５）日本薬局方に規定された溶出試験法（パドル法）における溶出試験開始６０分後の（２Ｅ）－３－{２，６－ジクロロ－４－[（４－{３－[（１Ｓ）－１－（ヘキシルオキシ）エチル]－２－メトキシフェニル}－１

， 3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩の溶出率が1%以上である上記

(1)から(14)のいずれかに記載の固体分散体または固形製剤、

(16) (2E)-3-{2, 6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸が非晶質状態である上記(1)から(15)のいずれかに記載の固体分散体または固形製剤、

(17) 非晶質状態である(2E)-3-{2, 6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸、

に関する。

発明の効果

[0011] 本発明製剤は、難溶性薬物、特に化合物Iについて、高い溶解性を示す固体分散体であるので、胃から小腸上部に到る広範囲において高い経口吸収性を示すことが期待される。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]実施例1～4および参考例1～2で得られた化合物Iを含む固体分散体のカプセル剤の経時保存試験開始時および経時保存試験開始一定期間経過後の溶出挙動を示す。縦軸は溶出率(%)、横軸は溶出試験開始後の時間(分)を表す。

[図2]比較例1で得られた化合物I懸濁液の経時保存試験開始時および経時保存試験開始一定期間経過後の溶出挙動を示す。縦軸は溶出率(%)、横軸は溶出試験開始後の時間(分)を表す。

[図3]実施例1、2および4で得られた固体分散体カプセル剤の経口投与による化合物Iの血漿中薬物濃度の変化を示す。縦軸は血漿中薬物濃度(n g/mL)、横軸は試験開始後の時間(時間)を表す。

[図4]化合物Ⅰ結晶の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図5]実施例5で得られた、化合物Ⅰおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図6]実施例6で得られた、化合物Ⅰおよびメチルセルロースを含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図7]実施例7で得られた、化合物およびヒプロメロースを含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図8]実施例8で得られた、化合物Ⅰおよびポビドンを含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図9]参考例3で得られた、化合物Ⅰとポリビニルアルコールを含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図10]参考例4で得られた、化合物Ⅰおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体を含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

[図11]参考例5で得られた、化合物Ⅰおよびメタアクリル酸コポリマー L-SDを含む固体分散体末の粉末X線回折パターンを示す。縦軸は強度（cps）、横軸は 2θ （度）を表す。

発明を実施するための形態

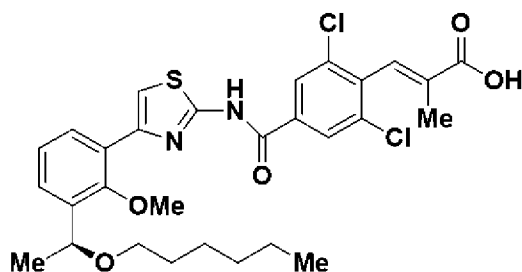
[0013] 本明細書における用語について説明する。

「難溶性」とは、溶媒、特に水、緩衝液、または消化管内液に対する溶解度が 1 mg/ml 以下、より好ましくは $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下、さらに好ましくは $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下特に好ましくは $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下、最も好ましく

は $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の状態を意味する。pH 7 以下のいずれかの溶媒に難溶性であるのが好ましく、pH 4～7 のいずれかの溶媒に難溶性であるのがより好ましく、pH 4 および／または pH 7 の溶媒に難溶性であるのがさらに好ましい。但し、分子内に塩基性基を有する化合物の場合は、pH 7 以上のいずれかの溶媒に難溶性であるのが好ましく、pH 7～9 のいずれかの溶媒に難溶性であるのがより好ましく、pH 7 および／または pH 9 の溶媒に難溶性であるのがさらに好ましい。溶解度を測定するための溶媒は特に限定されないが、pH 4 の溶媒としては、例えば、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液などである。pH 5 の溶媒としては、例えば、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液などである。pH 7 の溶媒としては、例えば、水、リン酸緩衝液などである。pH 9 の溶媒としては、例えば、炭酸緩衝液などである。溶解度の測定温度は、いずれの場合も、好ましくは $20 \sim 40^\circ\text{C}$ であり、より好ましくは 37°C である。

[0014] 本発明製剤の難溶性薬物としては、国際公開 2005/014561 号パンフレットおよび国際公開 2009/017098 号パンフレット記載の式、すなわち (2E) - 3 - {2, 6 - ジクロロ - 4 - [(4 - {3 - [(1S) - 1 - (ヘキシルオキシ) エチル] - 2 - メトキシフェニル} - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] フェニル} - 2 - メチル - 2 - プロペン酸またはその製薬上許容される塩 (化合物 I) が挙げられる。

[化1]



また、化合物 I は、国際公開 2015/093586 号パンフレット記載の製造方法によって製造される。

[0015] 本発明製剤は、固体分散体であり、基本的に、薬物と高分子を含有する。

固体分散体とは、薬物と高分子を混合した後、固化し、高分子中に非晶質の薬物を安定的に分子分散させたマトリックスのことをいう。詳しくは、固体分散体とは、薬物と水溶性高分子を一度共溶媒中で溶解・混合した後、固化し、高分子中に非晶質の薬物を安定的に分子分散させたマトリックスのことをいう。結晶性の難溶性薬物を固体分散体化することによって、薬物を非晶質化し、溶解度および溶解速度の改善を図る製剤技術である。

[0016] 本明細書において「非晶質」とは、実質的に非晶質状態であることをいう。例えば、組成物中に存在する化合物のうちの、80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、最も好ましくは99%以上が非晶質形態にあることを意味する。また、結晶化度としては、例えば、約20%以下の結晶化度、好ましくは約10%以下の結晶化度、より好ましくは約5%以下の結晶化度、最も好ましくは約1%以下の結晶化度を有することを意味する。

[0017] 本明細書において「溶解性を改善する」とは、水、または緩衝液などへの化合物Iの溶解度が増加することを意味する。具体的には、例えば、固体分散体、または固体分散体を含有する医薬組成物を溶出試験で評価するとき、例えば、化合物Iを含有する固体分散体（あるいは、化合物Iの固体分散体中における化合物I）の溶解度が化合物I自体の溶解度の1.5倍以上、他の態様として2倍以上、さらに他の態様として5倍以上、更なる態様として10倍以上であることと規定する。

[0018] 本明細書において「安定」とは、固体分散体が、経時安定性試験において、非晶質状態の化合物の結晶化を抑えられることを意味する。

[0019] 本発明の医薬組成物は、保存期間中の安定性を含め、高い品質の担保するため、非晶質状態であることが好ましい。

[0020] 本明細書中で用いる「非晶質状態」とは、規則的な三次元の結晶構造を持たない状態をいう。当該化合物または製剤が非晶質であるかどうかは、例えば、粉末X線回折、ラマン分光法、赤外スペクトル、示差走査熱量測定、固体NMRおよび電子顕微鏡などを含むいくつかの技術で測定することができ

る。

[0021] 本発明製剤の固体分散体で使用する高分子は、製剤学的に使用できるものであればよく、2種以上の混合物であっても良いが、固体分散体で使用する高分子として、具体的には水溶性高分子である。水溶性高分子としては、製剤学的に使用できるものであればよく、具体的にはセルロース系高分子、ビニル系高分子、アクリル酸系高分子、ポリエーテル系高分子がある。好ましくは、セルロース系高分子、ビニル系高分子およびアクリル酸系高分子である。

[0022] セルロース系高分子として、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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である。より好ましくは、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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である。

[0023] ビニル系高分子として、具体的には、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が挙げられる。好ましくは、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドンである。

[0024] アクリル酸系高分子として、具体的には、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、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、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー、アンモニアルキルメタクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メ

チルメタアクリレートコポリマー、2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマーが挙げられる。

[0025] ポリエーテル系高分子として、具体的には、ポリエチレングリコール、プロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロック共重合体が挙げられる。

[0026] 本発明製剤の固体分散体を製造するために、化合物Iである、(2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩と高分子の重量比は、1:0.05~1:100、好ましくは1:0.1~1:50、より好ましくは1:0.5~1:25、特に好ましくは1:1~1:10である。

[0027] 以下、本発明の化合物Iと水溶性高分子物質とを含む固体分散体、並びに該固体分散体を含有してなる医薬組成物の製造方法について、詳述する。

本発明の固体分散体は、通常、化合物Iと水溶性高分子物質とを製薬学的に許容され得る溶媒に溶解および／または懸濁した後、当該溶媒を留去し製造する。

本発明に用いられる製薬学的に許容され得る溶媒としては、水溶性高分子物質の存在下に、化合物Iを、非晶質状態で維持し得る物質であれば特に制限されないが、具体的には、アセトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、塩化メチレン、またはこれらの混合溶媒および水との混合溶媒が挙げられる。製薬学的に許容され得る溶媒は1種または2種以上適宜混合して使用することもできる。なかでもエタノールとアセトンとの混合溶媒が好適である。水の割合としては、製薬的に許容し得る溶媒量中、0重量%を超え50重量%未満含有するのが好適である。比率としては例えば、エタノールとアセトンの比が9.9:0.1~0.1:9.9であり、他の態様として、9.5:0.5~5.0:5.0であり、更なる態様として、9.5:0.5~8.5:1.5である。または、エタノールとアセトンの比が例えば10.0:0.0~0.1:9.9、他の態様

として、10.0 : 0.0 ~ 5.0 : 5.0 であり、更なる態様として10.0 : 0.0 ~ 6.0 : 4.0、更に他の態様として、9.5 : 0.5 ~ 8.5 : 1.5 である。

製薬学的に許容され得る溶媒の量としては、化合物Ⅰが非晶質状態となり得るのに必要な量であれば特に制限されないが、当該化合物と水溶性高分子物質との重量に対し、1 ~ 100 倍量(w/w)であり、他の態様として5 ~ 20 倍量(w/w)である。

本発明に用いられる製薬学的に許容され得る溶媒を留去する方法としては、化合物Ⅰと水溶性高分子物質とが溶解および／または懸濁している液から溶媒を留去する方法であれば特に限定されないが、例えば噴霧乾燥法、減圧乾燥法、通風乾燥法等が挙げられ、他の態様として噴霧乾燥法が挙げられる。

[0028] 本発明の固体分散体の製造方法としては、化合物Ⅰと水溶性高分子物質とを製薬学的に許容され得る溶媒に、溶解および／または懸濁した後、溶媒を留去することにより固体分散体を製造するものである。

製造方法自体は、公知の方法を採用することができる。例えば、化合物Ⅰや水溶性高分子物質、あるいは添加剤の粉碎工程、混合工程、あるいは製薬学的に許容され得る溶媒への溶解・懸濁工程、噴霧・乾燥工程、減圧・乾燥工程、混合工程、篩過工程等が挙げられる。

[0029] 本発明の化合物Ⅰと水溶性高分子物質とを含む固体分散体には、さらに製薬的に許容され得る添加剤を配合し、医薬組成物に製剤化される。製剤化される剤形としては、固形製剤、具体的には、日本薬局方記載の製剤総則中における、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤などが挙げられる。好ましくは、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤であり、より好ましくは、錠剤である。

[0030] 医薬組成物に配合される添加剤としては、医薬的に許容され得るものであれば特に制限されないが、具体的には、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤等が使用される。

[0031] 賦形剤としては、製剤学的に使用できるものであればよく、2種以上の混合物であってもよい。具体的には、水溶性賦形剤、水不溶性賦形剤をいずれも使用することができる。より具体的には、水溶性賦形剤として、ぶどう糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトールなどが挙げられ、水不溶性賦形剤として、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。

賦形剤の含有量は、本発明製剤に対し、好ましくは9～99重量%、より好ましくは15～98重量%、さらに好ましくは35～97重量%、特に好ましくは50～95重量%、最も好ましくは50～90重量%である。

[0032] 崩壊剤としては、製剤学的に使用できるものであればよく、2種以上の混合物であってもよい。具体的には、セルロース誘導体、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、デンプン誘導体、ポリビニルピロリドン誘導体、カンテン末などで挙げられる。好ましくは、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン誘導体、またはデンプン誘導体である。セルロース誘導体としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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などが挙げられ、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルメロースカルシウムである。ポリビニルピロリドン誘導体としては、クロスポビドンなどが挙げられ、好ましくは、クロスポビドンである。デンプン誘導体としては、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられ、好ましくは、カルボキシメチルスターチナトリウムである。

崩壊剤の含有量は、本発明製剤に対し、0.2～30重量%、好ましくは0.5～20重量%、より好ましくは1～10重量%である。

[0033] 結合剤としては、製剤学的に使用できるものであればよく、2種以上の混合物であってもよい。具体的には、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられ、好ましくはセルロース誘導体および／またはポリビニルピロ

リドンである。セルロース誘導体としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、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などが挙げられ、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロースである。

結合剤の含有量は、本発明製剤に対し、0.1～20重量%、好ましくは0.25～15重量%、より好ましくは0.5～10重量%である。

[0034] 滑沢剤としては、製剤学的に使用できるものであればよく、2種以上の混合物であってもよい。具体的には、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸金属塩などが挙げられる。好ましくは、ステアリン酸マグネシウム、タルクである。

滑沢剤の含有量は、本発明製剤に対し、0.1～10重量%、好ましくは0.25～5.0重量%、より好ましくは0.5～3.0重量%である。

[0035] コーティング剤としては、製剤学的に使用できるものであればよい。具体的には、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、PVAコポリマー、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、オパドライ、カルナバロウ、カルボキシビニルポリマー、乾燥メタクリル酸コポリマー、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ステアリルアルコール、セラック、セタノール、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー、２－メチルー５－ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマーなどが挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。コーティングは公知の手段により行うことができる。

[0036] 上記コーティング剤は、１以上の着色剤を含有していてもよい。着色剤としては、食用赤色３号、食用黄色５号、食用青色１号などの食用色素、酸化チタン、三二酸化鉄、褐色酸化鉄、黒酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、リボフラビン、抹茶末などが挙げられる。好ましくは、酸化チタンおよび／または三二酸化鉄である。着色は、遮光効果も有する場合がある。ある種の難溶性薬物は、特定の波長領域、例えば３００～５００ nmでアルカリ剤（例：酸化マグネシウム）との反応によって分解する場合があるが、着色剤、好ましく三二酸化鉄を配合しておくことで、その分解が抑制される。

[0037] その他の添加剤としては、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、着色剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤などが使用される。

[0038] 本発明の固体分散体を含有する製剤、特に固形製剤としては、具体的には、顆粒剤、細粒剤、錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤等であればよく、公知の手段に従い製造することができる。

[0039] 本発明の固体分散体を含有する顆粒剤の製造方法は、特に制限されないが、具体的には、本発明の固体分散体、崩壊剤、賦形剤等の添加剤を混合して、混合末を製造後、当該混合末を造粒する方法であり、好ましくは水や結合剤を含有する水や溶媒を添加して造粒する湿式造粒法や圧縮成形して水を使用しない乾式造粒法や熔融造粒法である。有効成分や添加剤等を混合する機械として、Ｖ型混合機やコンテナブレンダーを使用することができる。また、造粒する機械としては、湿式押出造粒機、流動層造粒機、攪拌造粒機、乾式破碎造粒機や熔融押出造粒機を使用することができる。

[0040] 本発明の固体分散体を含有する錠剤の製造方法は、特に制限されないが、具体的には、上記方法によって顆粒を製造し、さらに、この顆粒に対して、

賦形剤、崩壊剤および滑沢剤等を混合し、当該混合顆粒を打錠機で打錠し、または、本発明の固体分散体、賦形剤、崩壊剤および滑沢剤等を混合し、当該混合物を打錠機で打錠する。有効成分や添加剤等を混合する機械として、V型混合機やコンテナブレンダーを使用することができる。また、打錠機としては、単発打錠機、ロータリー式打錠機等を使用することができる。

[0041] 本発明の固体分散体を含有する顆粒剤や錠剤は、顆粒剤や錠剤を製造後、当該顆粒剤や錠剤を色素および高分子で被覆し、被覆層を形成することができる。顆粒剤に被覆層を形成する際、流動層造粒コーティング機、流動層転動コーティング機等を用いることができる。錠剤に被覆層を形成する際、パンコーティング機、通気式コーティング機等を用いることができる。光安定化物質および高分子によって製剤表面に被覆層を形成する際、光安定化物質および高分子を水やエタノール等の溶媒中に溶解または懸濁させ、コーティング液を調製する。コーティング機の中で、顆粒剤や錠剤を流動させながら、この顆粒剤や錠剤に当該コーティング液を噴霧、乾燥し、被覆層を形成する。

[0042] 錠剤の形状としては、どのような形状も採用することができ、具体的には、丸形、楕円形、球形、棒状型、ドーナツ型の形状の錠剤とすることができる。また、積層錠、有核錠などであってもよいが、好ましくは製造法が簡便な単層錠が好ましい。さらには、識別性向上のためのマーク、文字などの刻印さらには分割用の割線を付けてもよい。

[0043] 粉末X線回折パターンの測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従って行う。

一般に、粉末X線回折における回折角度（ 2θ ）は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るので、回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含む。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明製剤に用いられる。

化合物Iまたはその製剤が非晶質であるかどうかは、粉末X線回折測定に

において特定の回折ピークが存在せず、ブロードな回折のプロファイル（ハローパターン）を示すことで確認することができる。当業者間では既知であるが、ここで「ハローパターンを示す」とは、「特定の粉末X線回折ピークが存在しない」とほぼ同義である。

[0044] 以下、本発明の固体分散体の好ましい態様を記載する。

化合物Iである、(2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩、および水溶性高分子を含有する固体分散体である。

[0045] 別の態様としては、化合物Iおよびセルロース系高分子を含有する固体分散体、化合物Iおよびビニル系高分子を含有する固体分散体、化合物Iおよびアクリル酸系高分子を含有する固体分散体、化合物Iおよびポリエーテル系高分子を含有する固体分散体である。

[0046] 別の態様としては、化合物Iおよびヒドロキシプロピルセルロースを含有する固体分散体、化合物Iおよびヒプロメロースを含有する固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート含有する固体分散体、化合物Iおよびメチルセルロース含有する固体分散体、化合物Iおよびカルボキシメチルエチルセルロース含有する固体分散体、化合物Iおよび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含有する固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシエチルメチルセルロース含有する固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシエチルセルロース含有する固体分散体、化合物Iおよびカルメロースナトリウム含有する固体分散体、化合物Iおよびカルメロースカルシウム含有する固体分散体、化合物Iおよび酢酸フタル酸セルロース含有する固体分散体である。好ましくは、化合物Iおよびヒドロキシプロピルセルロース含有する固体分散体、化合物Iおよびヒプロメロース含有する固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート含有する固体分散体、化合物Iお

よびメチルセルロースを含有する固体分散体、化合物Iおよびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する固体分散体である。より好ましくは、化合物Iおよびメチルセルロースを含有する固体分散体、化合物Iおよびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する固体分散体である。

[0047] 別の態様としては、化合物Iおよびポリビニルピロリドンを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルポリピロリドンを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコールを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含む固体分散体、化合物Iおよびフマル酸・ステアрил酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物を含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含む固体分散体である。好ましくは、化合物Iおよびポリビニルピロリドンを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルポリピロリドンを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコールを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーを含む固体分散体、より好ましくは、化合物Iおよびポリビニルピロリドンを含む固体分散体、化合物Iおよびポリビニルポリピロリドンを含む固体分散体である。

[0048] 別の態様としては、化合物IおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを含む固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーLを含む固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーLDを含む固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーSを含む固体

分散体、化合物ⅠおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSを含有する固体分散体、化合物Ⅰおよびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーを含有する固体分散体、化合物Ⅰおよびアンモニアアルキルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーを含有する固体分散体、化合物Ⅰおよび2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーを含有する固体分散体である。

[0049] 別の態様としては、化合物Ⅰおよびポリエチレングリコールを含有する固体分散体、化合物Ⅰおよびプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーを含有する固体分散体である。

[0050] 別の態様としては、化合物Ⅰおよびセルロース系高分子を含有し、化合物Ⅰとセルロース系高分子の重量比が1:0.1~1:50である固体分散体、化合物Ⅰおよびビニル系高分子を含有し、化合物Ⅰとビニル系高分子の重量比が1:0.1~1:50である固体分散体、化合物Ⅰおよびアクリル酸系高分子を含有し、化合物Ⅰとアクリル酸系高分子の重量比が1:0.1~1:50である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリエーテル系高分子を含有し、化合物Ⅰとポリエーテル系高分子の重量比が1:0.1~1:50である固体分散体である。好ましくは、化合物Ⅰおよびセルロース系高分子を含有し、化合物Ⅰとセルロース系高分子の重量比が1:0.5~1:25である固体分散体、化合物Ⅰおよびビニル系高分子を含有し、化合物Ⅰとビニル系高分子の重量比が1:0.5~1:25である固体分散体、化合物Ⅰおよびアクリル酸系高分子を含有し、化合物Ⅰとアクリル酸系高分子の重量比が1:0.5~1:25である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリエーテル系高分子を含有し、化合物Ⅰとポリエーテル系高分子の重量比が1:0.5~1:25である固体分散体である。より好ましくは、化合物Ⅰおよびセルロース系高分子を含有し、化合物Ⅰとセルロース系高分子の重量比が1:1~1:10である固体分散体、化合物Ⅰおよびビニル系高分子を含有し、化合物Ⅰとビニル系高分子の重量比が1:1~1:10である固体分散体、化合物Ⅰ

およびアクリル酸系高分子を含有し、化合物Ⅰとアクリル酸系高分子の重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリエーテル系高分子を含有し、化合物Ⅰとポリエーテル系高分子の重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体である。

[0051] 別の態様としては、化合物Ⅰおよびヒドロキシプロピルセルロースを含有し、化合物Ⅰとヒドロキシプロピルセルロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびヒプロメロースを含有し、化合物Ⅰとヒプロメロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート含有し、化合物Ⅰとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびメチルセルロース含有し、化合物Ⅰとメチルセルロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびカルボキシメチルエチルセルロース含有し、化合物Ⅰとカルボキシメチルエチルセルロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよび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含有し、化合物Ⅰと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の重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびヒドロキシエチルメチルセルロース含有し、化合物Ⅰとヒドロキシエチルメチルセルロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびヒドロキシエチルセルロース含有し、化合物Ⅰとヒドロキシエチルセルロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびカルメロースナトリウム含有し、化合物Ⅰとカルメロースナトリウムの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびカルメロースカルシウム含有し、化合物Ⅰとカルメロースカルシウムの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよび酢酸フタル酸セルロース含有し、化合物Ⅰと酢酸フタル酸セルロースの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体である。好ましくは、化合物Ⅰおよびヒドロキシプロピルセルロース含有し、化合物Ⅰとヒ

ドロキシプロピルセルロースの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびヒプロメロースを含有し、化合物Iとヒプロメロースの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート含有し、化合物Iとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびメチルセルロース含有し、化合物Iとメチルセルロースの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびカルボキシメチルエチルセルロース含有し、化合物Iとカルボキシメチルエチルセルロースの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよび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含有し、化合物Iと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の重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体である。より好ましくは、化合物Iおよびメチルセルロース含有し、化合物Iとメチルセルロースの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Iおよびカルボキシメチルエチルセルロース含有し、化合物Iとカルボキシメチルエチルセルロースの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Iおよび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含有し、化合物Iと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の重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体である。

[0052] 別の態様としては、化合物Iおよびポリビニルピロリドン含有し、化合物Iとポリビニルピロリドンの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびポリビニルポリピロリドン含有し、化合物Iとポリビニルポリピロリドンの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコール含有し、化合物Iとポリビニルポリピロリドンの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー含有し、化合物Iとポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物I

およびポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを含有し、化合物Ⅰとポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含有し、化合物Ⅰとポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびフマル酸・ステアリル酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物を含有し、化合物Ⅰとフマル酸・ステアリル酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物の重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含有し、化合物Ⅰとポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体である。好ましくは、化合物Ⅰおよびポリビニルピロリドン含有し、化合物Ⅰとポリビニルピロリドンの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリビニルポリピロリドン含有し、化合物Ⅰとポリビニルポリピロリドンの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリビニルアルコール含有し、化合物Ⅰとポリビニルポリピロリドンの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー含有し、化合物Ⅰとポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体である。より好ましくは、化合物Ⅰおよびポリビニルピロリドン含有し、化合物Ⅰとポリビニルピロリドンの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびポリビニルポリピロリドン含有し、化合物Ⅰとポリビニルポリピロリドンの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体である。

[0053] 別の態様としては、化合物ⅠおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE含有し、化合物ⅠとアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE

の重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーLを含有し、化合物Iとメタアクリル酸コポリマーLの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーLDを含有し、化合物Iとメタアクリル酸コポリマーLDの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーSを含有し、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーSの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物IおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSを含有し、化合物IとアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーを含有し、化合物Iとアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよびアンモニアルキルメタクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーを含有し、化合物Iとアンモニアルキルメタクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Iおよび2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマーを含有し、化合物Iと2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマーの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体である。好ましくは、化合物IおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを含有し、化合物IとアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーLを含有し、化合物Iとメタアクリル酸コポリマーLの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーLDを含有し、化合物Iとメタアクリル酸コポリマーLDの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーSを含有し、化合物Iおよびメタアクリル酸コポリマーSの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、

化合物ⅠおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSを含有し、化合物ⅠとアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 2.5である固体分散体、化合物Ⅰおよびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーを含有し、化合物Ⅰとアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 2.5である固体分散体、化合物Ⅰおよびアンモニアアルキルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーを含有し、化合物Ⅰとアンモニアアルキルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 2.5である固体分散体、化合物Ⅰおよび2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーを含有し、化合物Ⅰと2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 2.5である固体分散体である。より好ましくは、化合物ⅠおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを含有し、化合物ⅠとアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびメタアクリル酸コポリマーLを含有し、化合物Ⅰとメタアクリル酸コポリマーLの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 2.5である固体分散体、化合物Ⅰおよびメタアクリル酸コポリマーLDを含有し、化合物Ⅰとメタアクリル酸コポリマーLDの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびメタアクリル酸コポリマーSを含有し、化合物Ⅰおよびメタアクリル酸コポリマーSの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物ⅠおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSを含有し、化合物ⅠとアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーを含有し、化合物Ⅰとアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびアンモニアアルキルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリ

マーを含有し、化合物Ⅰとアンモニアアルキルメタクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよび2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーを含有し、化合物Ⅰと2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタアクリル酸コポリマーの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体である。

[0054] 別の態様としては、化合物Ⅰおよびポリエチレングリコールを含有し、化合物Ⅰとポリエチレングリコールの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体、化合物Ⅰおよびプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーを含有し、化合物Ⅰとプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーの重量比が1 : 0.1 ~ 1 : 50である固体分散体である。好ましくは、化合物Ⅰおよびポリエチレングリコールを含有し、化合物Ⅰとポリエチレングリコールの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体、化合物Ⅰおよびプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーを含有し、化合物Ⅰとプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーの重量比が1 : 0.5 ~ 1 : 25である固体分散体である。より好ましくは、化合物Ⅰおよびポリエチレングリコールを含有し、化合物Ⅰとポリエチレングリコールの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体、化合物Ⅰおよびプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーを含有し、化合物Ⅰとプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロックコポリマーの重量比が1 : 1 ~ 1 : 10である固体分散体である。

実施例

[0055] 以下に、製造例、実施例および比較例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。化合物Ⅰは、国際公開2015/093586号パンフレット（当該パンフレット中では、化合物Ⅰは、「化合物（XⅠ'）」と記載）記載の方法によって製造される。

[0056] 試験例1 化合物Ⅰの溶解度評価

第14改正日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）に従い、化合物Iに以下溶媒を添加し、超音波照射処理を行った後、37℃、毎分50回転で3時間攪拌した。3時間後、検体を0.45 μmフィルターでろ過し、ろ液中の薬物濃度をHPLC法により測定した。なお、溶媒としては100 mMクエン酸緩衝液（pH 4）、100 mMリン酸緩衝液（pH 7）、および100 mM炭酸緩衝液（pH 9）を用いた。

結果を表1に示す。化合物Iが酸性および中性の溶媒に難溶であることを確認した。

[表1]

溶媒		溶解度 (μg/mL)
100 mM クエン酸緩衝液	(pH 4)	≤ 0.0004
100 mM リン酸緩衝液	(pH 7)	≤ 0.0004
100 mM 炭酸緩衝	(pH 9)	7.7

[0057] 試験例2 固体分散体末を含有したカプセルの溶出試験

化合物I：水溶性高分子重量比が1：9である固体分散体末のカプセルを次のように製造した。

表2に示した通り、化合物I及び水溶性高分子をエタノール/アセトン（1/1）混合液に溶解した後、40℃減圧下で溶媒を除去し、得られた固形物を錠剤粉砕機KC-HUK型（KONISHI社製）で粉砕した（固体分散体）。得られた粉砕物にD-マンニトール（ROQUETTE）、含水二酸化ケイ素（カープレックス67、DSLジャパン）およびカルメロースカルシウム（FMC BioPolymer）を一定の割合で混合し、固体分散体末を製造した。製造した固体分散末をゼラチン2号カプセル（クオリカプス）に充填した。表2に固体分散体末およびカプセル剤の組成を示す。

[表2]

原料名	質量 (mg)
化合物 I	3
水溶性高分子	27
D-マンニトール	25
含水二酸化ケイ素	25
カルメロースカルシウム	5
固体分散体末 合計	85

固体分散体末	85
ゼラチン2号カプセル	65
カプセル剤 合計	150

水溶性高分子としては、表3に示す通り、ポビドン (Kollidone 25、BASF ジャパン)、メチルセルロース (SM-4、信越化学工業)、ヒプロメロース (TC-5、信越化学工業)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、日本曹達)、ポリエチレングリコール6000 (PEG 6000、和光純薬) およびポリオキシエチレン (160)ポリオキシプロピレン (30)グリコール (Poloxamer 188、BASF) を使用した。

[表3]

	高分子名	略号
実施例1	ポビドン	PVP
実施例2	メチルセルロース	MC
実施例3	ヒプロメロース	HPMC
実施例4	ヒドロキシプロピルセルロース	HPC-SSL
参考例1	ポリエチレングリコール6000	PEG 6000
参考例2	ポリオキシエチレン (160)ポリオキシプロピレン (30)グリコール	Poloxamer 188

[0058] (比較例1 懸濁液の調製)

化合物 I 5mg およびヒドロキシプロピルセルロース 25mg を混合し、10ml の水に懸濁することにより懸濁液を得た。

[0059] (溶出試験法)

実施例1～4 および参考例1～2 で得られたカプセル剤、および比較例1 で得られた懸濁液について、以下の溶出試験 (溶出試験1 : 実施例1～4 および参考例1～2、溶出試験2 : 比較例1) を行った。

溶出試験1

溶出試験は、第14改正日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法) に従い、日本薬局方

崩壊試験法第2液900mlを用いて、37℃で毎分50回転の条件により行った。任意の時間ごとに溶出試験装置より溶出試験液をサンプリングし、サンプリングした試験液をTHFで2倍に希釈後、分光光度計（DU7500 SPECTROPHOTOMETER、BECKMAN社製）にてUV吸光度を測定した。

なお、実施例4の溶出試験のみ、20分後に毎分50回転から毎分100回転へ、40分後に毎分100回転から毎分200回転へ回転数を上げた。

UV吸光度：250nm

セル長：1cm

溶出試験2

溶出試験は、第14改正日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）に従い、日本薬局方崩壊試験法第2液900mlを用いて、37℃で毎分50回転の条件により行った。溶出試験装置にOptical Fiber式溶出モニター（DM-3100、大塚電子社製）を装着し、オンラインで測定した。

UV吸光度：250nm

光路長：0.5cm

[0060]（溶出試験の結果）

実施例1～4および参考例1～2で得られたカプセル剤の溶出試験の結果を図1に、比較例1で得られた懸濁液の溶出試験の結果を図2に示す。前記溶出試験開始60分後の溶出率が、いずれの固体分散体のカプセル剤においても、比較例1の懸濁液と比較して、非常に高い溶出率を示した。この結果から、化合物Iは難溶性であるが、本発明の固体分散体にすることにより溶解性が改善できることが確認された。

[0061] 試験例3 イヌにおける経口吸収性評価

実施例1、2、4で得られたカプセル剤、および比較例1で得られた懸濁液について、以下のイヌにおける経口吸収性評価を行った。

雄ビーグル犬を予め24時間絶食させた後、検体1カプセルを経口投与した。投与前および投与後一定時間後に、前肢静脈より採血を行い、血漿中薬

物濃度をLC/MS/MSを用いて測定し、最大血漿中薬物濃度（ C_{max} ）、最高血漿中薬物濃度到達時間（ T_{max} ）を求め、台形法により投与時から無限大までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）を算出した。

[0062] （イヌにおける経口吸収性評価の結果）

化合物Ⅰを3mg含む実施例1、2および4の血漿中薬物濃度変化についての結果を図3に示す。実施例1、2ならびに4で得られたカプセル剤、および比較例1で得られた懸濁液の T_{max} 、 C_{max} および AUC_{inf} 値についての結果を表4に示す。その結果、実施例1、2および4で得られた固体分散体末を含有するカプセル剤は、比較例1の懸濁液と比べ大幅に吸収が改善した。

[表4]

	実施例1	実施例2	実施例4	比較例1
	PVP-SD カプセル	MC-SD カプセル	HPC-SD カプセル	懸濁液
化合物Ⅰの含量	3mg	3mg	3mg	10mg
T_{max} (時間)	2.50±1.22	3.50±2.17	4.33±0.82	2.5±0.8
C_{max} (ng/mL)	347±79	294±105	359±64	174±65
AUC_{inf} (ng・時間/mL)	3830±940	3090±1220	4070±960	1699±904

[0063] 試験例4 製造直後における固体分散体の安定性

（固体分散体の製造法）

化合物Ⅰ：水溶性高分子の重量比が1：9である固体分散体を次のように製造した。

表5に示した通り一定の割合で、化合物Ⅰおよび水溶性高分子をエタノールに溶解した後、40℃減圧下で溶媒を除去し、得られた固形物を錠剤粉碎機KC-HUK型（KONISHI社製）で粉碎し、固体分散体を製造した。

[表5]

原料名	質量 (mg)
化合物 I	1 0 0 0
水溶性高分子	9 0 0 0
固体分散体 合計	1 0 0 0 0

水溶性高分子としては、表6に示す通り、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（AQOAT、信越化学工業）、メチルセルロース（SM-4、信越化学工業）、ヒプロメロース（TC-5、信越化学工業）、ポビドン（Kollidone 25、BASF ジャパン）、ポリビニルアルコール（PVA 1V-88、Merck）、ポロビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（POVACOAT、大同化工）、メタアクリル酸コポリマー（Eudragit L-SD、エボニックジャパン）を使用した。

[表6]

	高分子名	略号
実施例 5	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
実施例 6	メチルセルロース	MC
実施例 7	ヒプロメロース	HPMC
実施例 8	ポビドン	PVP
参考例 3	ポリビニルアルコール	PVA
参考例 4	ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	PVA copolymer
参考例 5	メタアクリル酸コポリマー L-SD	Eudragit L-SD

[0064] 実施例5～8、参考例3～5で得られた固体分散体について、粉末X線回折測定を行い、結晶化ピークの有無によって非晶質化の確認を実施した。なお、化合物Iの粉末X線回折パターンは、図4で示す通り、シャープな回折ピークを示した。

上記のように製造した固体分散体末について、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従い、粉末X線回折測定を実施した。測定条件を以下に示す。

(装置)

リガク社製 R I N T U l t i m a

(操作方法)

試料について、以下の条件で測定を行った。

測定法：反射法

使用波長：C u K α 線

管電流：30 mA

管電圧：40 kV

X線の入射角 (2θ) : $4^\circ \sim 35^\circ$

サンプリング幅：0.02°

スキャンスピード：5°/min

発散スリット：1/2°

発散縦スリット：5 mm

散乱スリット：0.73 mm

受光スリット：0.3 mm

モノクロ受光スリット：0.8 mm

[0065] (結果)

実施例5～8、参考例3～5の固体分散体の粉末X線回折測定の結果を表7および図5～11に示す。いずれの固体分散体末も、製造直後は、粉末X線回折において特定の回折ピークが存在しないハローパターンを示し、製剤中での化合物Iは非晶質状態であることを確認した。

[表7]

	高分子名	製造直後の製剤の状態	粉末X線回折パターン
実施例5	HPMCAS	非晶質	図5
実施例6	MC	非晶質	図6
実施例7	HPMC	非晶質	図7
実施例8	PVP	非晶質	図8
参考例3	PVA	非晶質	図9
参考例4	PVAcopolymer	非晶質	図10
参考例5	Eudragit L-SD	非晶質	図11

[0066] 試験例 5 経時安定性試験後における固体分散体の安定性

実施例 5 ～ 8、参考例 3 ～ 5 で得られた固体分散体を密封ガラスビン中に入れ、以下の条件で保存した。経時保存後、上記記載の条件で、粉末 X 線回折測定を行い、結晶化ピークの有無によって、製剤の安定性を評価した。

保管条件：40℃、1ヶ月間保存

[0067] (固体分散体の経時安定性試験の結果)

実施例 5 ～ 8、参考例 3 ～ 5 で得られた固体分散体末の経時保存後の安定性に関して、粉末 X 線回折測定の結果を表 8 および図 5 ～ 11 に示す。

[表8]

	高分子名	40℃、1ヶ月保存後の 製剤の状態	粉末X線回折 パターン
実施例 5	HPMCAS	非晶質	図 5
実施例 6	MC	非晶質	図 6
実施例 7	HPMC	非晶質	図 7
実施例 8	PVP	非晶質	図 8
参考例 3	PVA	回折ピークを確認	図 9
参考例 4	PVA copolymer	回折ピークを確認	図 10
参考例 5	Eudragit L-SD	回折ピークを確認	図 11

参考例 3 で得られたポリビニルアルコールを含む固体分散体、参考例 4 で得られたポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体を含む固体分散体、および参考例 5 で得られたメタアクリル酸コポリマー L-SD を含む固体分散体については、経時保存後において、粉末 X 線回折にて回折ピークが確認された。

一方、実施例 5 で得られたヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネートを含む固体分散体、実施例 6 で得られたメチルセルロースを含む固体分散体、実施例 7 で得られたヒプロメロースを含む固体分散体、および実施例 8 で得られたポビドンを含む固体分散体については、粉末 X 線回折において、特定の回折ピークが存在しないハローパターンを示した。従って、40℃、1ヶ月間保存においても非晶質状態を維持しており、製剤安定性が示された。

[0068] 試験例 6 水溶性高分子の含量における経時安定性の影響

(固体分散体の製造方法)

上記の実施例 5 ～ 8、参考例 3 ～ 5 の固体分散体の製造法に倣い、化合物 I : 水溶性高分子の重量比が 1 : 3 である固体分散体を製造した。一定の割合で、化合物 I 及び水溶性高分子をエタノール／アセトン (1 / 1) 混合液に溶解した後、40℃減圧下で溶媒を除去し、得られた固形物を錠剤粉碎機 KC-HUK 型 (KONISHI 社製) で粉碎し、固体分散体末を調製した。

化合物 I : 水溶性高分子の重量比および水溶性高分子の種類を表 9 に示した。水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロース-SL (HPC-SL、日本曹達製)、ヒプロメロース (TC-5、信越化学工業)、メチルセルロース (SM-4、信越化学工業)、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 (AQOAT、信越化学工業)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC、FREUND)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP、信越化学工業)、ポビドン (Kollidone 25、BASF ジャパン) を使用した。

[表9]

	化合物 I : 水溶性高分子	高分子名	略号
実施例 9	1 : 3	ヒドロキシプロピルセルロース-SL	(HPC-SL)
実施例 10	1 : 3	ヒプロメロース	(HPMC)
実施例 11	1 : 2		
実施例 12	1 : 3	メチルセルロース	(MC)
実施例 13	1 : 2		
実施例 14	1 : 3	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)
実施例 15	1 : 2		
実施例 16	1 : 3	カルボキシメチルエチルセルロース	(CMEC)
実施例 17	1 : 2		
実施例 18	1 : 3	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	(HPMCP)
実施例 19	1 : 2		
実施例 20	1 : 3	ポビドン	(PVP)
実施例 21	1 : 2		

[0069] 実施例 9 ～ 21 で得られた固体分散体を密封ガラスビン中に入れて、以下の条件で保存し、保管後のサンプルについて上記条件で粉末 X 線回折測定を行った。粉末 X 線回折測定の結晶化ピークの有無によって、製剤の安定性を

評価した。保管条件は、40℃、1～3ヶ月間保存である。

[0070] (製剤の安定性試験の結果)

実施例9～21で得られた固体分散体の保管安定性に関して、粉末X線回折測定の結果を表10に示す。なお、特定の回折ピークが存在しないハローパターンを確認した場合「○」、回折ピークを確認した場合「×」とした。

[表10]

化合物Ⅰ : 水溶性高分子	保管 期間	水溶性高分子						
		HPC-SL	HPMC	MC	HPMCAS	CMEC	HPMCP	PVP
1 : 3		実施例9	実施例10	実施例12	実施例14	実施例16	実施例18	実施例20
	1M	○	○	○	○	○	○	○
	2M	○	○	○	○	○	○	○
	3M	○	○	○	○	○	○	○
1 : 2			実施例11	実施例13	実施例15	実施例17	実施例19	実施例21
	1M		○	○	○	○	○	○
	2M		○	○	○	○	×	○
	3M		×	○	○	○	×	○

その結果、化合物Ⅰ：水溶性高分子重量比が1：3である固体分散体においては、いずれの固体分散体も特定の回折ピークが存在しないハローパターンが確認された。したがって、40℃、1～3ヶ月間保存において、非晶質状態を維持しており、製剤安定性が示された。

なお、化合物Ⅰ：水溶性高分子の重量比が1：2である固体分散体を40℃、1～3ヶ月間保存した場合、水溶性高分子がメチルセルロースである固体分散体、水溶性高分子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である固体分散体、および水溶性高分子がカルボキシメチルエチルセルロースである固体分散体は、特定の回折ピークが存在しないハローパターンを示したことから、非晶質状態を維持しており、製剤の安定性が示された。

産業上の利用可能性

[0071] (2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸

またはその製薬上許容される塩（化合物Ⅰ）および水溶性高分子を含有する固体分散体とすることによって、化合物Ⅰの水溶解度が増加した。また、この固体分散体を経口投与することによって、化合物Ⅰの吸収性が増加した。

請求の範囲

- [請求項1] (2E) - 3 - {2, 6 - ジクロロ - 4 - [(4 - {3 - [(1S) - 1 - (ヘキシロキシ) エチル] - 2 - メトキシフェニル} - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] フェニル} - 2 - メチル - 2 - プロペン酸またはその製薬上許容される塩、および水溶性高分子を含有する固体分散体。
- [請求項2] 水溶性高分子がセルロース系高分子、ビニル系高分子、アクリル酸系高分子およびポリエーテル系高分子からなる群から選択される1以上である請求項1記載の固体分散体。
- [請求項3] 水溶性高分子がセルロース系高分子であり、当該セルロース系高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムおよび酢酸フタル酸セルロースからなる群から選択される1以上である請求項2記載の固体分散体。
- [請求項4] セルロース系高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースおよび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からなる群から選択される1以上である請求項3記載の固体分散体。
- [請求項5] セルロース系高分子がメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースおよび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からなる群から選択される1以上である請求項4記載の固体分散体。
- [請求項6] 水溶性高分子がビニル系高分子であり、当該ビニル系高分子がポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルアルコール

、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、フマル酸・ステアリル酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物およ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から選択される1以上である請求項2記載の固体分散体。

[請求項7] ビニル系高分子がポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ポリビニルアルコールおよびポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選択される1以上である請求項6記載の固体分散体。

[請求項8] ビニル系高分子がポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルポリピロリドンである請求項7記載の固体分散体。

[請求項9] 水溶性高分子がアクリル酸系高分子であり、当該アクリル酸系高分子がアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、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、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー、アンモニアアルキルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマーおよび2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマーからなる群から選択される1以上である請求項2記載の固体分散体。

[請求項10] 水溶性高分子がポリエーテル系高分子であり、当該ポリエーテル系高分子がポリエチレングリコールおよび／またはプロピレンオキサイド・エチレンオキサイドブロック共重合体である請求項2記載の固体分散体。

[請求項11] (2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,

3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩、および水溶性高分子を含有し、当該化合物またはその製薬上許容される塩と水溶性高分子の重量比が、1:0.1~1:50である請求項1~10のいずれかに記載の固体分散体。

[請求項12] 前記化合物またはその製薬上許容される塩と水溶性高分子の重量比が、1:0.5~1:25である請求項11記載の固体分散体。

[請求項13] 前記化合物またはその製薬上許容される塩と水溶性高分子の重量比が、1:1~1:10である請求項12記載の固体分散体。

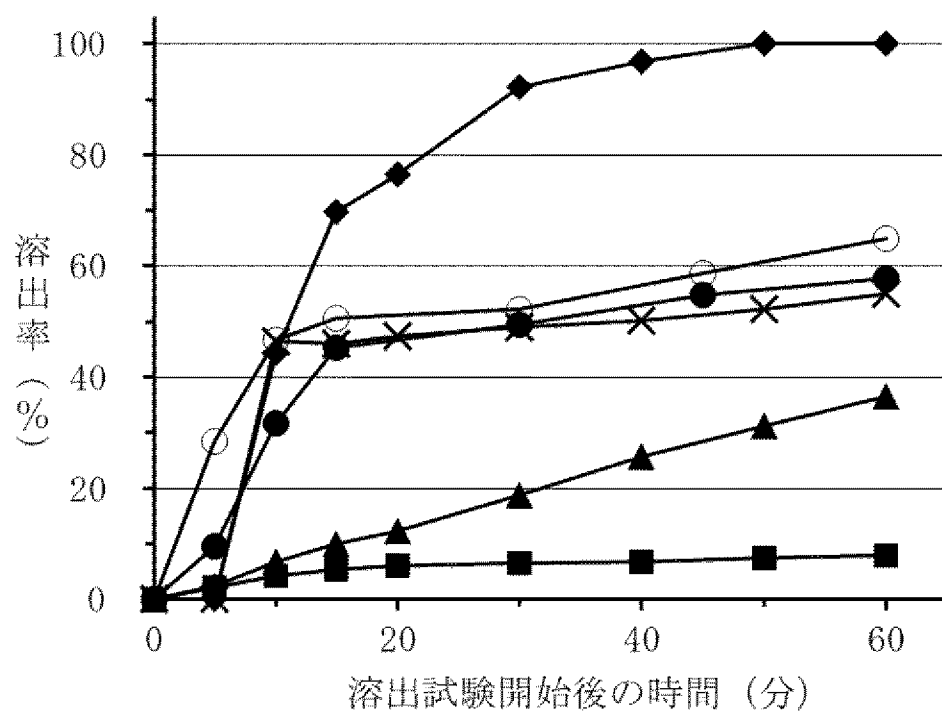
[請求項14] 請求項1~13のいずれかに記載の固体分散体を含有する、散剤、顆粒剤および錠剤からなる群から選択されるいずれかの固形製剤。

[請求項15] 日本薬局方に規定された溶出試験法（パドル法）における溶出試験開始60分後の(2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩の溶出率が1%以上である請求項1~14のいずれかに記載の固体分散体または固形製剤。

[請求項16] (2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸が非晶質状態である請求項1~15のいずれかに記載の固体分散体または固形製剤。

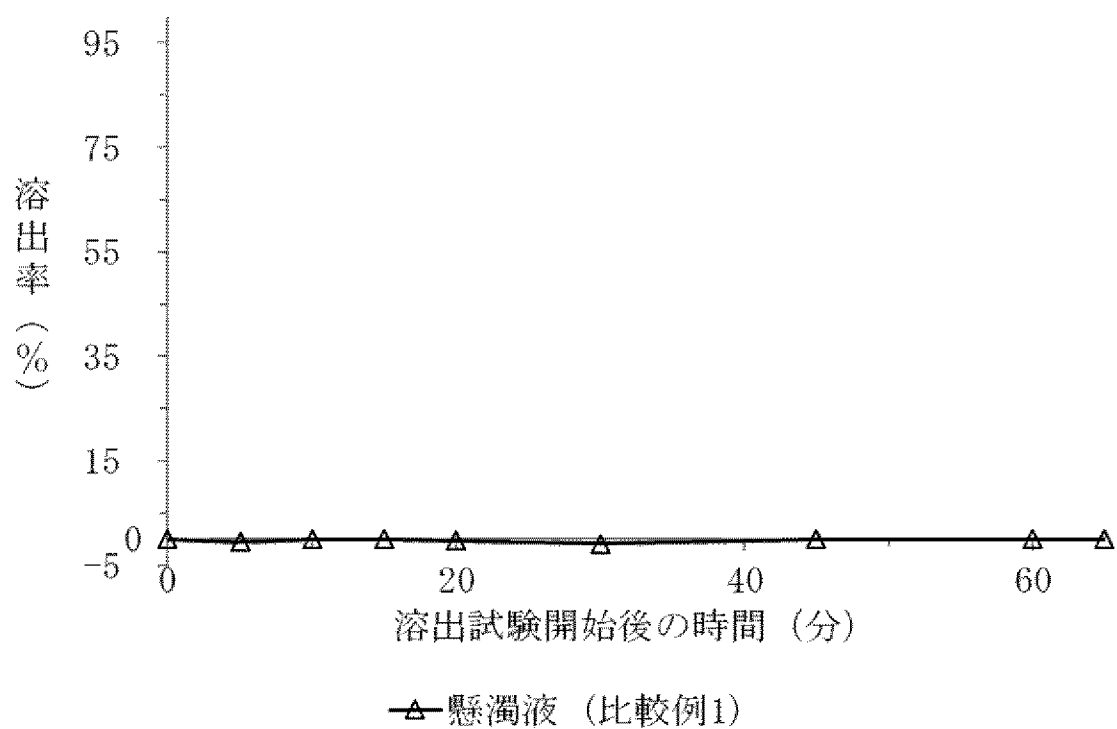
[請求項17] 非晶質状態である(2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸またはその製薬上許容される塩。

[図1]

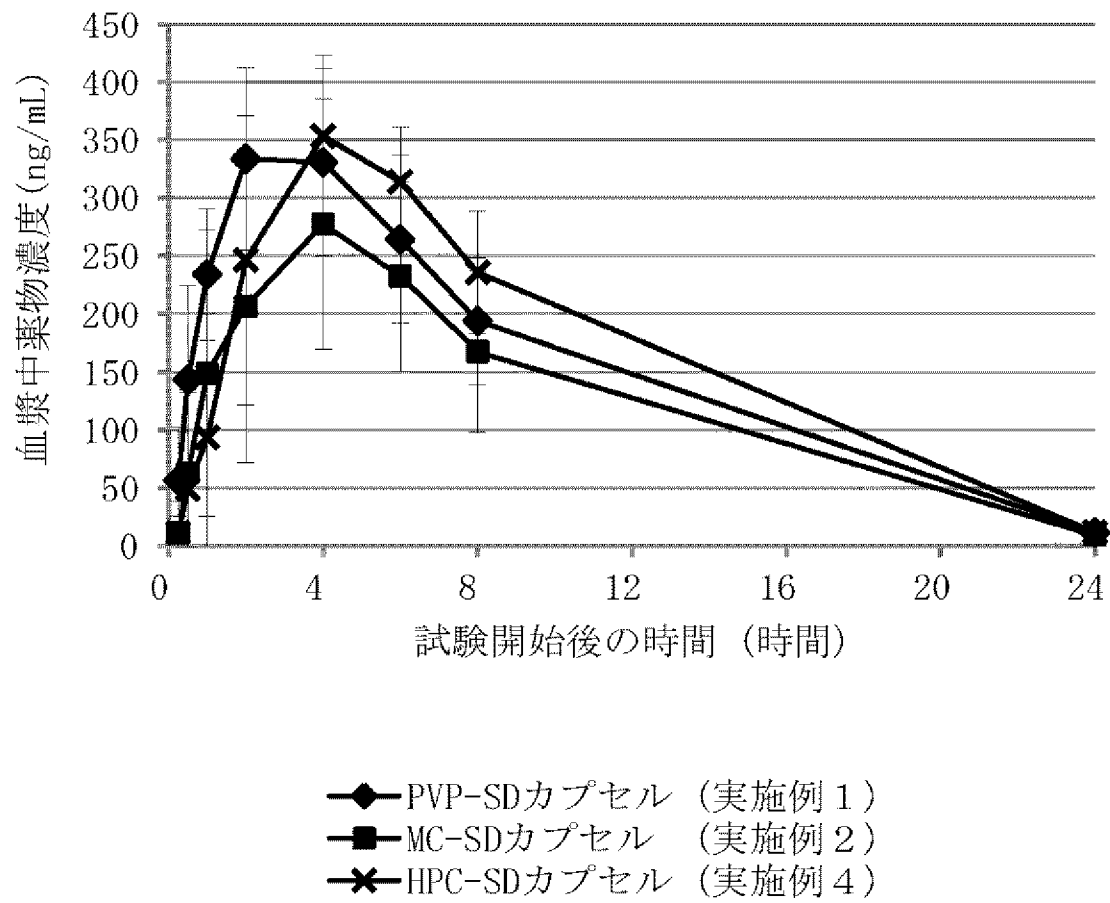


◆ PVP-SD錠剤 (実施例1) ■ MC-SD錠剤 (実施例2)
 ▲ HPMC-SD錠剤 (実施例3) × HPCSSL-SD錠剤 (実施例4)
 ○ PEG6000 (参考例1) ● Poloxmer188 (参考例2)

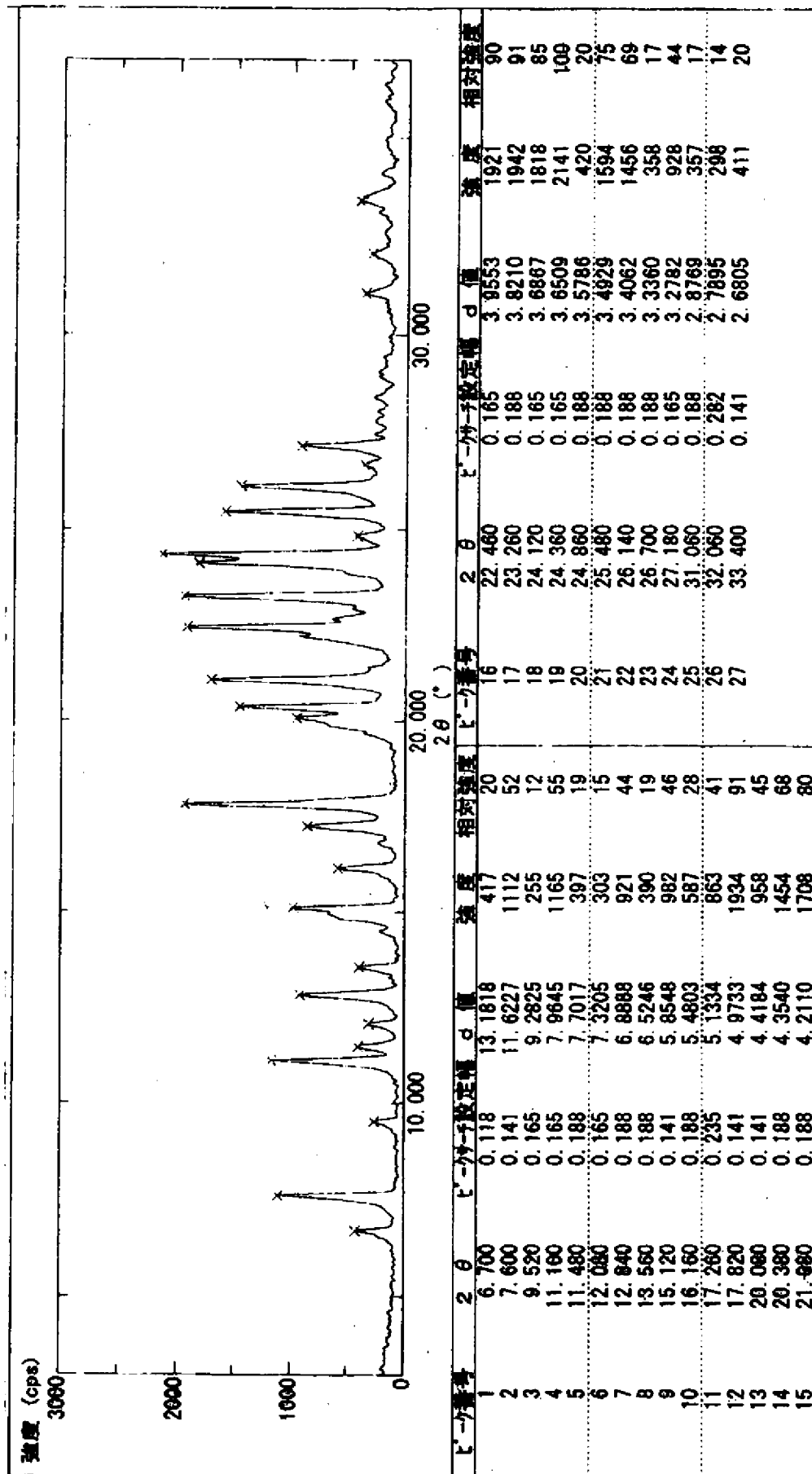
[図2]



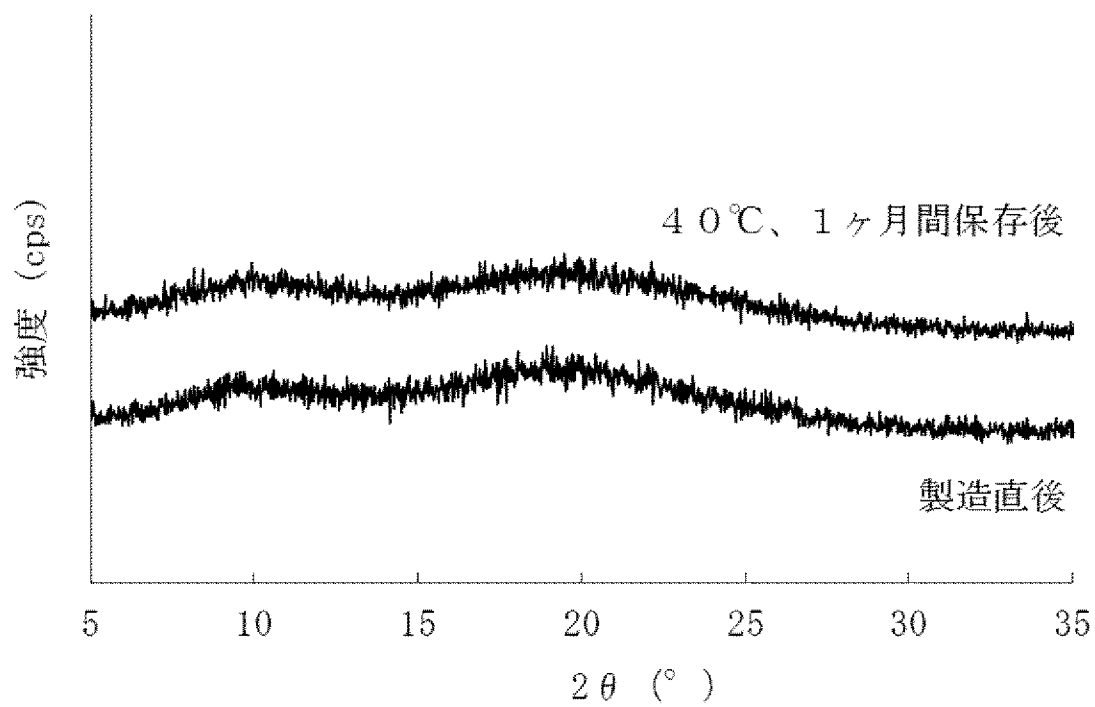
[図3]



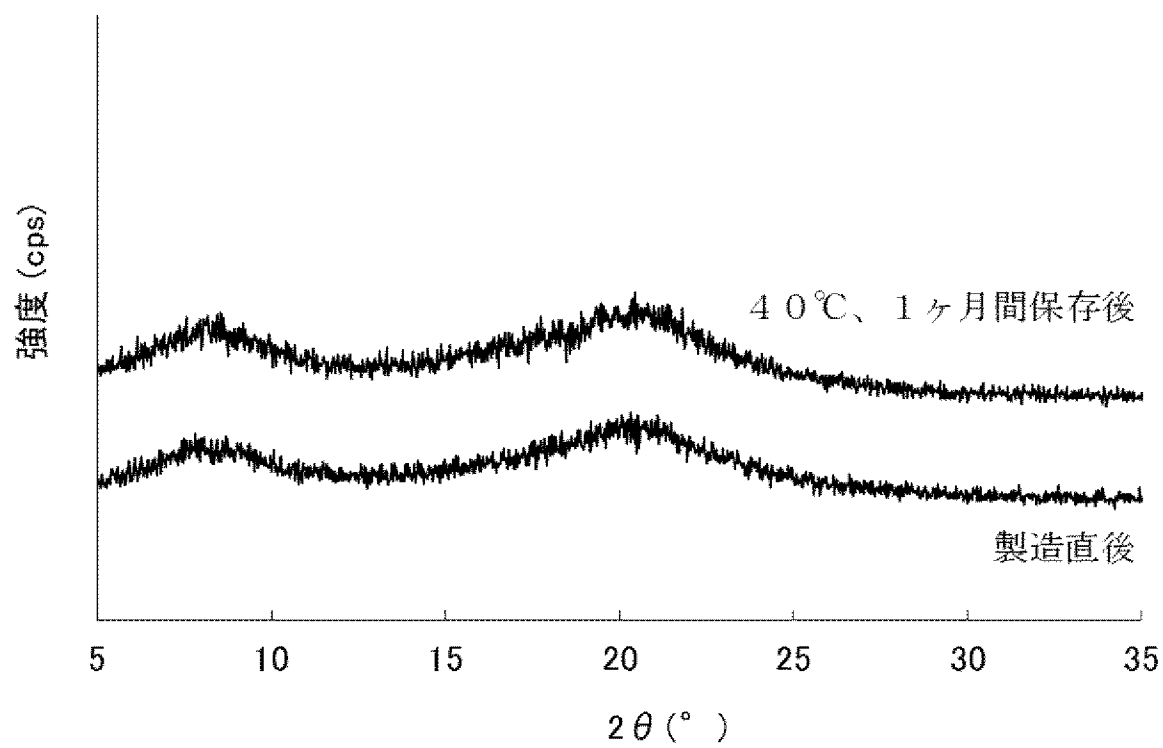
[図4]



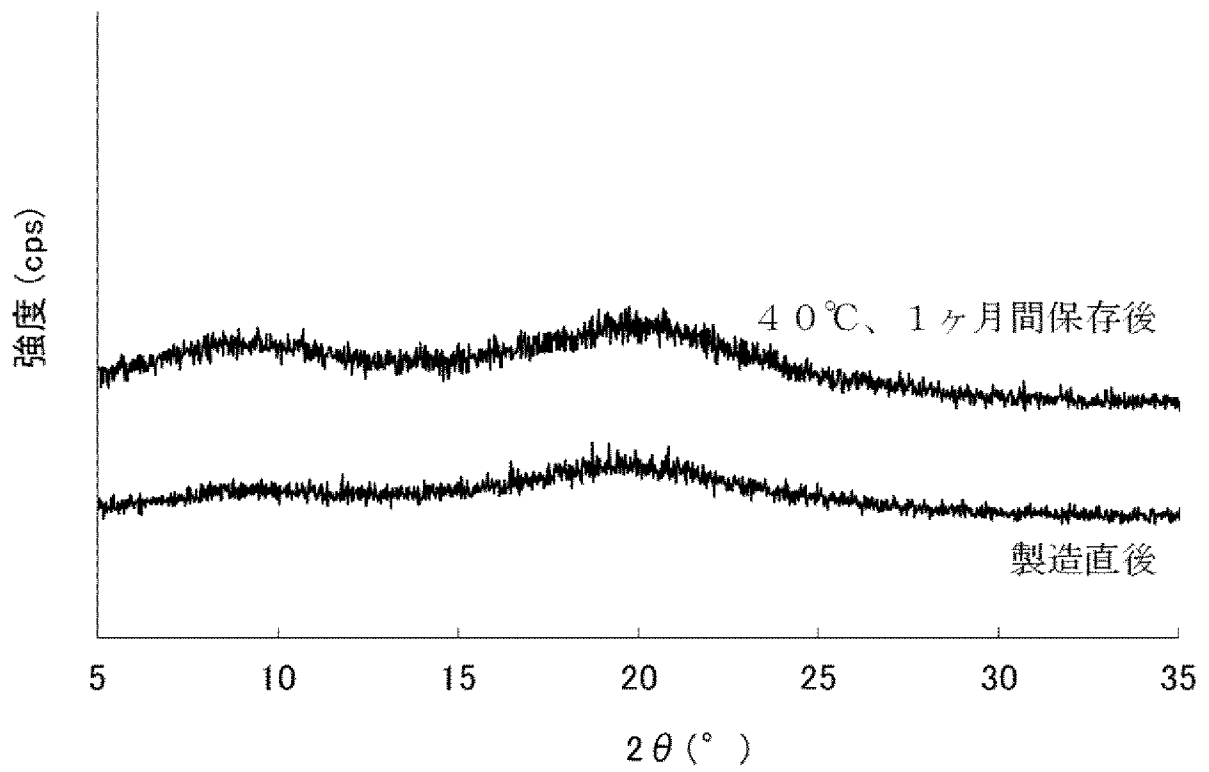
[図5]



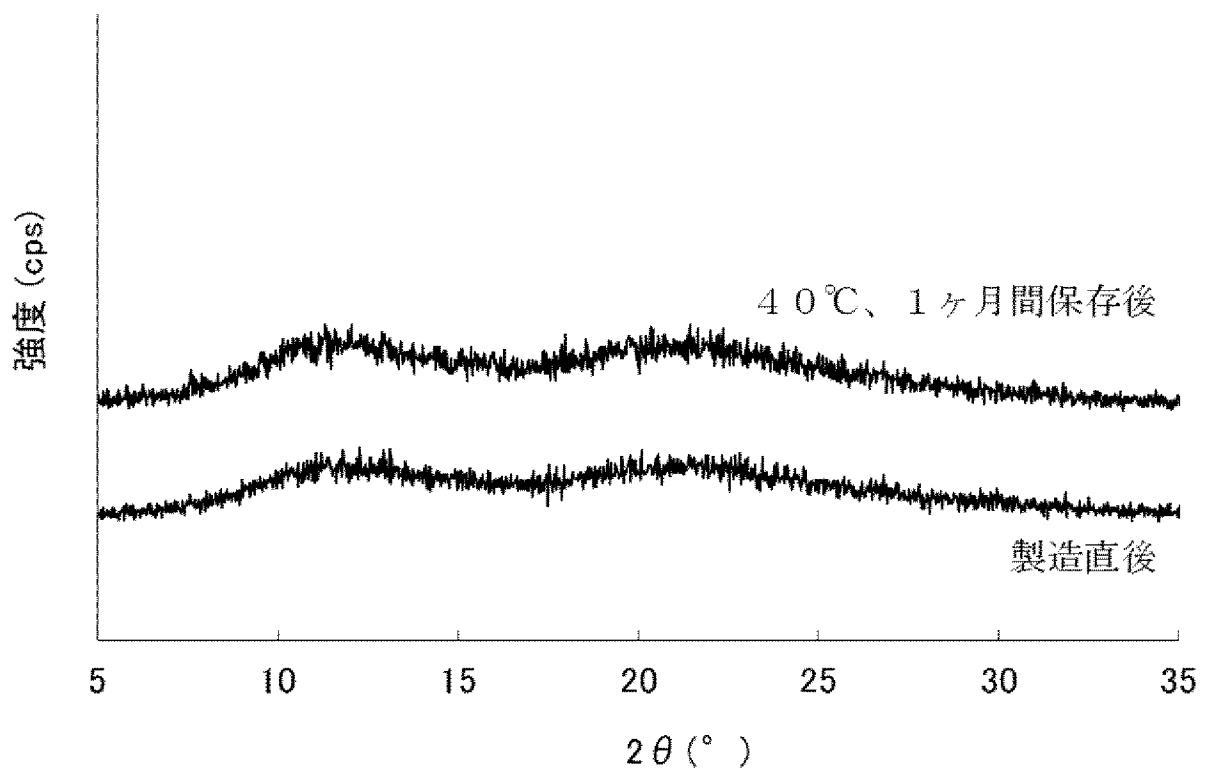
[図6]



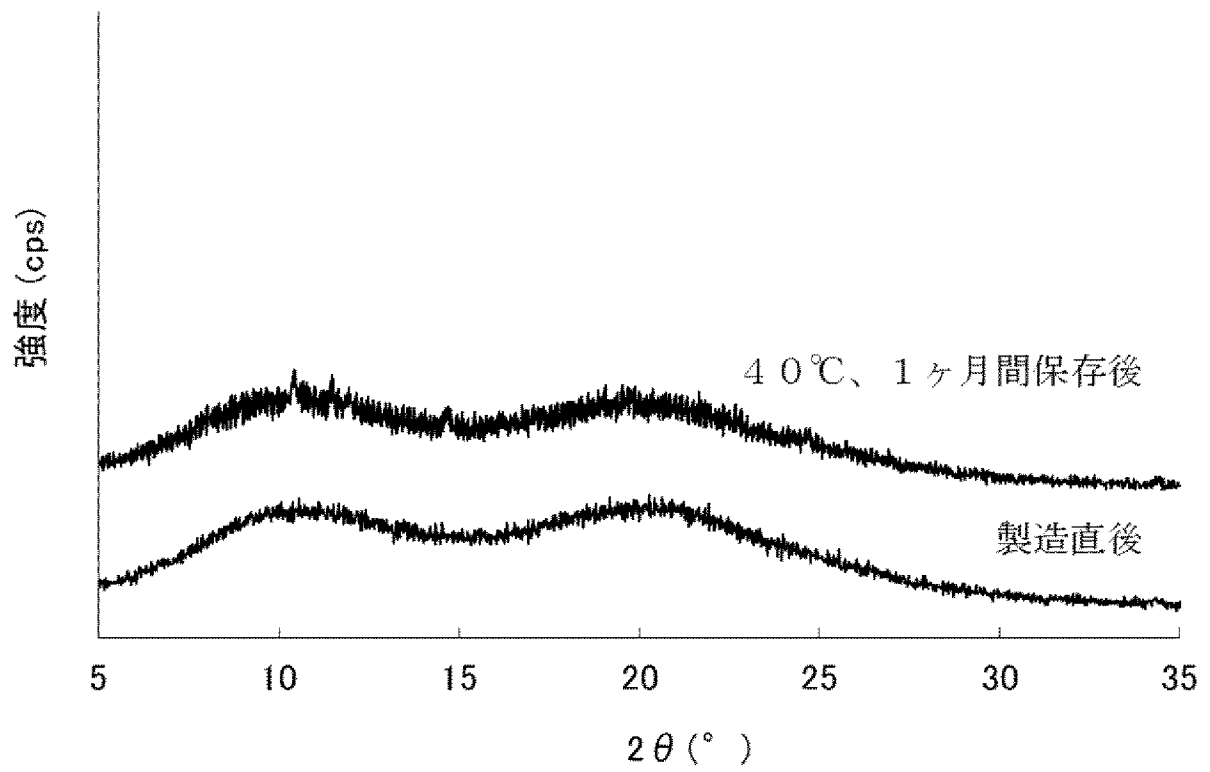
[図7]



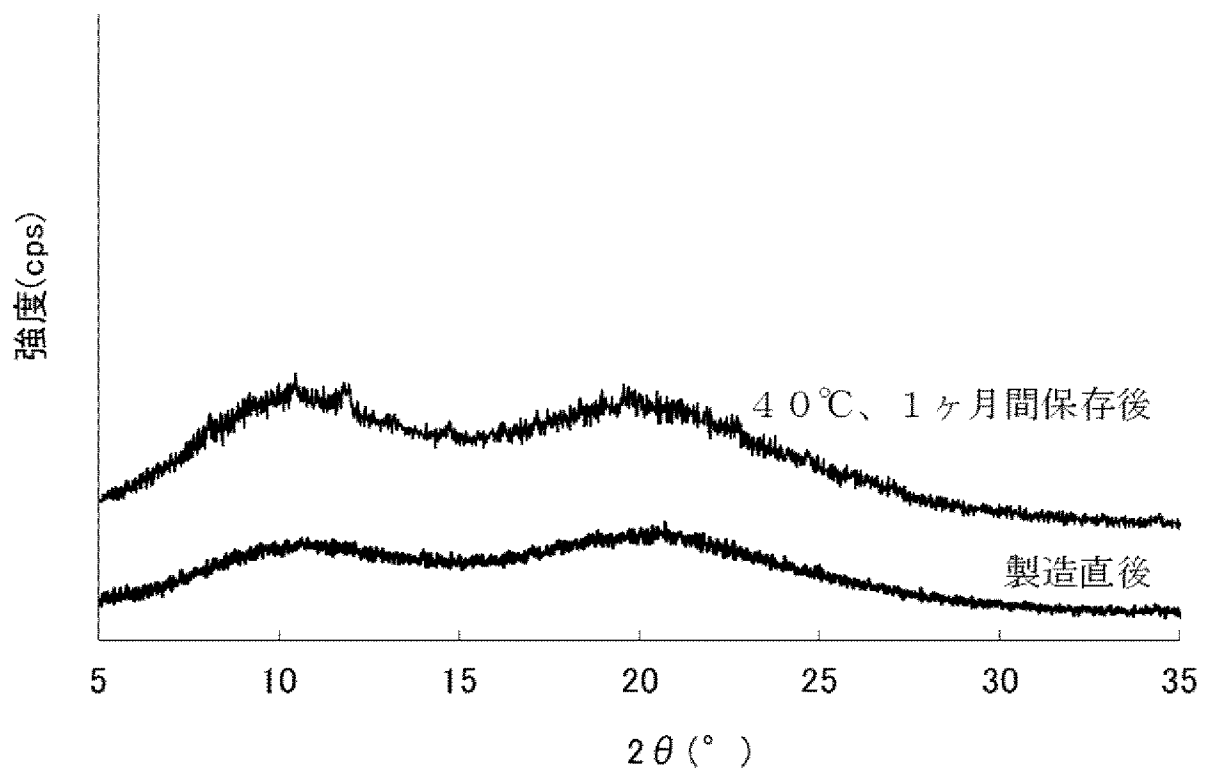
[図8]



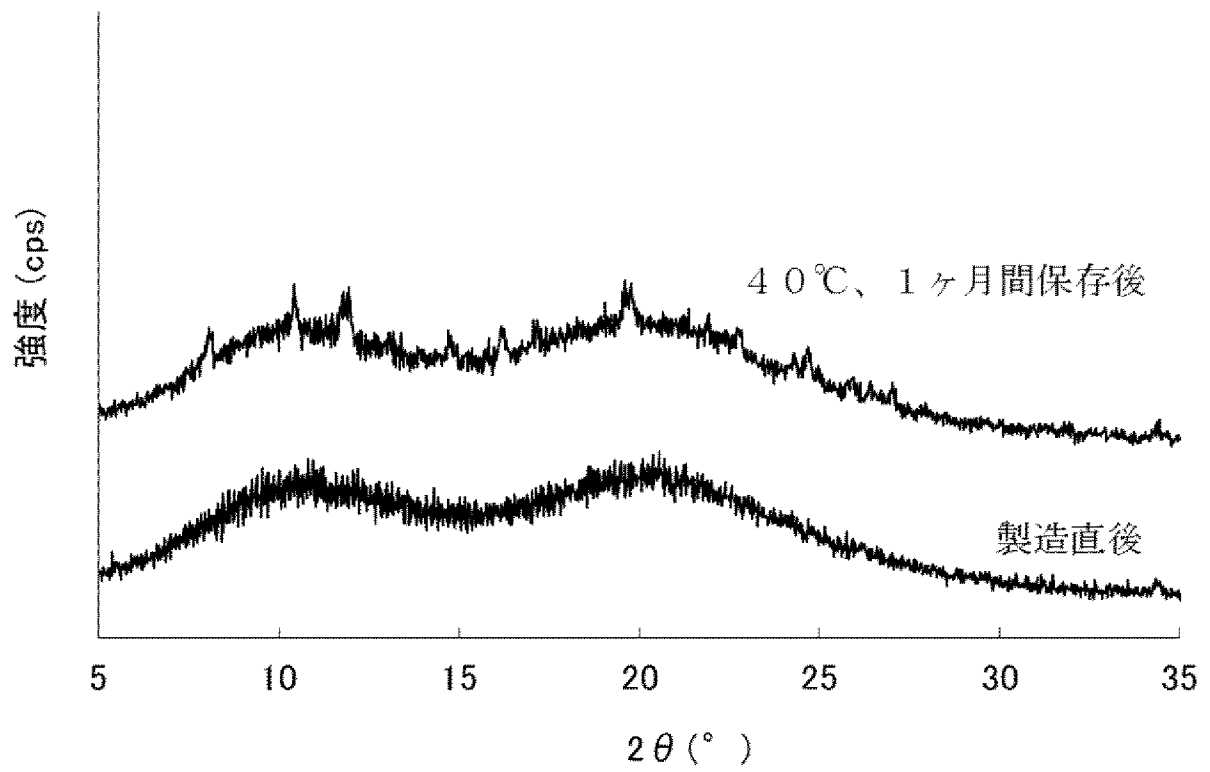
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/047231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/426(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i
 FI: A61K31/426; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/38; A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/426; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/32; A61K47/38

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

CAplus (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/017098 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 05.02.2009 (2009-02-05) claim 1, reference example 3, example 2, test example 2	1-17
Y	上田 廣, 非晶質薬物の製剤開発における固体物性評価の重要性, ファルマシア, 2016, vol. 52, no. 5, pp. 392-396, online ISSN:2189-7026, in particular, page 392, left column, lines 11-14, page 393, left column, lines 4-6, left column, lines 14-19, page 393, right column, lines 2-6, page 395, right column lines 11-16, non-official translation (UEDA, Hiroshi, "Importance of solid physical property evaluation in formulation development of amorphous drug", Farumashia)	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 19 February 2020 (19.02.2020)

Date of mailing of the international search report
 03 March 2020 (03.03.2020)

Name and mailing address of the ISA/
 Japan Patent Office
 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
 Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/047231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	丹野史枝, 固体分散体キャリアとしての添加剤 HPMCAS (ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル) の物性に関する考察, 薬剤学, 2013, vol. 73, no. 4, pp. 214-222, ISSN:0372-7629, in particular, page 214, left column, line 3 from the bottom to page 214, right column, line 1, page 215, left column, lines 17-23, page 215, left column, bottom line to page 215, right column, line 6, page 215, right column, lines 15-4 from the bottom, page 217, right column, lines 20-23, fig. 1-3, 5, (TANNO, Fumie, "Evaluation of Characteristics of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) as a Carrier for Solid Dispersion", Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan)	1-5, 11-17
Y	CURATOLO, W. et al., "Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu", Pharm. Res., 2009, vol. 26, no. 6, pp. 1419-1431, in particular, page 1427, left column, lines 22-17 from the bottom, table III, fig. 4-7	1-5, 11-17
Y	FRIESIN, D.T. et al., "Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-bried dispersions: an overview", Mol. Pharm., 2008, vol. 5, no. 6, pp. 1003-1019, in particular, abstract, fig. 9-10, 12, 14	1-5, 11-17
Y	SUN, D.D. et al., "Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers", J. Control. Release, 2015, vol. 211, pp. 85-93, in particular, page 85, left column, lines 1-4, fig. 2, 4	1-8, 11-17
Y	BAGHEL, S. et al., "Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs", J. Pharm. Sci., 2016, vol. 105, no. 9, pp. 2527-2544, in particular, table 2	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/0

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
2009/017098 A1	05 Feb. 2009	EP 2184279 A1 claim 1, reference example 3, example 2, test example 2 US 2010/0267783 A1 AU 2008283357 A CA 2694567 A1 MX 2010001082 A CN 101809008 A RU 2010107169 A BR PI0814891 A KR 10-2010-0027243 A TW 200914000 A CN 103393678 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/426(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i FI: A61K31/426; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/38; A61K47/32		
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）） A61K31/426; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/32; A61K47/38 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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年 国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2009/017098 A1 (塩野義製薬株式会社) 05.02.2009 (2009-02-05) 請求項1、参考例3、実施例2、試験例2	1-17
Y	上田 廣, 非晶質薬物の製剤開発における固体物性評価の重要性, ファルマシア, 2016, Vol.52, No.5, pp.392-396, Online ISSN:2189-7026, 特に、第392 ページ左欄第11-14 行、第393 ページ左欄第4-6 行、同欄第14-19 行、同ページ右欄第2-6行、第395 ページ右欄第11-16 行	1-17
Y	丹野 史枝, 固体分散体キャリアとしての添加剤HPMCAS(ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル)の物性に関する考察, 薬剤学, 2013, Vol.73, No.4, pp.214-222, ISSN:0372-7629, 特に、第214 ページ左欄下から3 行-同ページ右欄第1 行、第215 ページ左欄第17-23 行、第215 ページ左欄最終行-同ページ右欄第6 行、同ページ右欄下から15-4 行、第217 ページ右欄第20-23 行、図1-3、5	1-5, 11-17
Y	CURATOLO, W. et al., Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu, Pharm. Res., 2009, Vol.26, No.6, pp.1419-1431 特に、第1427 ページ左欄下から22-17 行、Table III、Fig.4.-7.	1-5, 11-17
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と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 19.02.2020		国際調査報告の発送日 03.03.2020
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） 伊藤 清子 4C 3779 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	FRIESEN, D.T. et al., Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview, Mol. Pharm., 2008, Vol.5, No.6, pp.1003-1019 特に、Abstract、Figure 9.-10.、12.、14.	1-5,11-17
Y	SUN, D.D. et al., Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers, J. Control. Release, 2015, Vol.211, pp.85-93 特に、第85 ページ左欄第1-4 行、Fig.2.、4.	1-8,11-17
Y	BAGHEL, S. et al., Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs, J. Pharm. Sci., 2016, Vol.105, No.9, pp.2527-2544 特に、Table 2	1-17

国際出願番号
PCT/JP2019/047231

様式 PCT/ISA/210 (パテントファミリー用別紙) (2015年1月)