

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5870023号
(P5870023)

(45) 発行日 平成28年2月24日 (2016. 2. 24)

(24) 登録日 平成28年1月15日 (2016. 1. 15)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 47/38 (2006. 01)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/14 (2006. 01)

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/34 (2006. 01)

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/16 (2006. 01)

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 47/12 (2006. 01)

A 6 1 K 47/12

請求項の数 10 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-500676 (P2012-500676)
 (86) (22) 出願日 平成23年2月21日 (2011. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2011/053643
 (87) 国際公開番号 W02011/102505
 (87) 国際公開日 平成23年8月25日 (2011. 8. 25)
 審査請求日 平成25年8月12日 (2013. 8. 12)
 (31) 優先権主張番号 特願2010-35883 (P2010-35883)
 (32) 優先日 平成22年2月22日 (2010. 2. 22)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100113583
 弁理士 北野 範子
 (74) 代理人 100153039
 弁理士 今村 真有
 (74) 代理人 100160462
 弁理士 中村 有希子
 (74) 代理人 100161160
 弁理士 竹元 利泰
 (74) 代理人 100164460
 弁理士 児玉 博宣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口用徐放性固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 薬理上活性な薬物、
 (B) ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート、
 (C) クエン酸トリエチル、及び、
 (D) ポリエチレングリコール、
 を溶融せずに混合した後、押し出し造粒して徐放性製剤を製造する方法。

【請求項 2】

(D) 成分が平均分子量 4 0 0 0 ~ 1 2 0 0 0 の範囲のポリエチレングリコールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(D) 成分が平均分子量 7 0 0 0 ~ 1 0 5 0 0 の範囲のポリエチレングリコールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

(D) 成分がポリエチレングリコール 6 0 0 0 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

さらに、結合剤及び / 又は有機酸を加える工程を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 5 に記載の方法。

10

20

【請求項 7】

有機酸が、フマル酸又はアルギン酸である、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

有機酸がフマル酸である、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 9】

(A) 成分が塩基性薬物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

(A) 成分が、

(±) - 1 - (カルバゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - [[2 - (o - メトキシフェノキシ) エチル] アミノ] - 2 - プロパノール ;

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、及び、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - [(1S, 2R, 4S) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド、

からなる群より選ばれる化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1 日 1 回又は 2 回の経口投与で確実に主薬理効果を発揮する、マトリックス粒状製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物の血中濃度を調節するための徐放製剤は、主薬理作用と副作用の分離、薬効の持続性向上による投与回数の削減などの服用コンプライアンス向上、さらに医療経済性などの点から有用性が高い。このことから、徐放製剤に関する技術がいくつかの報告されている。一方、主薬理作用を発現する化合物の化学的性質が多様であることから、それらの化合物の多様な化学的性質に適応するための徐放技術がいくつか報告されているが、未だ十分なものではない (例えば、特許文献 1、2 参照)。

【0003】

薬物それ自体の性質としては、大きく中性、酸性、塩基性に大別することができ、それらの中でも水に対する溶解性 (溶解度) は化合物ごとに大きく異なり、水溶性の低い化合物では、溶出特性を改善するための製剤設計における問題点が多い。酸性薬物とは、遊離体 (アルカリ又はアミンの付加塩など、薬物の酸性基との塩を形成していないフリー体) が酸性を示す酸性化合物を指し、酸性の薬物の問題点としては、酸性溶液、例えば胃などの消化管上部における溶解性が低い問題点があり、酸性化合物の塩 (アルカリ又はアミン付加塩など) では、酸性溶液中では、溶解性の低い遊離酸になる点が問題点としてある。また、塩基性薬物とは、遊離体 (酸付加塩など、薬物の塩基性基との塩を形成していないフリー体) が塩基性を示す塩基性化合物を指し、強酸性水溶液では良好な溶解性を示すが、中性の緩衝液などの中性水溶液では溶解性が低下することが知られている。すなわち、塩基性薬物を経口投与した場合、酸性である胃では良好な溶解性を示すものの、中性でかつ水分の少ない大腸などの消化管下部での溶解性が大きく低下し吸収率の低下が懸念される。

【0004】

例えば、塩基性薬物の経口投与用の徐放製剤の設計においては、高い水溶性を示す消化管上部の酸性環境における食物との共存、消化管運動などによる機械的ストレスにより、

10

20

30

40

50

製剤が崩壊するために生じる薬物の過量放出 (dose dumping) が問題となる。さらに、薬物の過量放出を回避するため徐放基剤を増量するなどして製剤強度を高めても、中性領域で水溶性が低下する塩基性薬物を含む製剤の消化管下部での溶出性を改善し、吸収を維持させることが徐放性製剤の問題点として残る。現在までに、塩基性薬物の徐放剤で、消化管上部などの酸性環境での薬物の過量放出を回避し、かつ中性環境である消化管下部での持続溶出を同時に達成できる技術として満足できるものはない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表2006/507216号

10

【特許文献2】特表2004/518676号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、消化管上部、特に胃の酸性環境と食物との共存下での消化管運動による機械的ストレスによる薬物の過量放出 (dose dumping) を回避し、かつ中性領域である消化管下部における薬剤の溶出性を改善することにより、1日1回又は2回の経口投与で確実に主薬理効果を発揮する薬物を主薬効成分として含有する経口投与用の徐放性製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

20

【0007】

本発明者らは、経口投与用の徐放製剤化の検討を重ねた結果、薬理上活性な薬物、pH依存性の高分子基剤、可塑剤、及び低融点油脂類を含有し、酸性環境下での薬物の過量放出 (dose dumping) を回避し、かつ中性における溶出性を改善した徐放性マトリックス粒状製剤を見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、以下の(1)～(44)に関するものである。

(1)：

(A) 薬理上活性な薬物；

(B) pH依存性の高分子基剤；

30

(C) 可塑剤；及び

(D) 低融点油脂類；

上記(A)～(D)を含有することを特徴とし、押し出し造粒して得られる徐放性マトリックス粒状製剤。

(2)：(B) pH依存性の高分子基剤が、腸溶性基剤である(1)に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(3)：腸溶性基剤が、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(2)に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(4)：マトリックス粒状製剤中の(B) pH依存性の高分子基剤の粒状製剤中の含有率が、5～90重量%の範囲である(1)～(3)のいずれか1に記載の徐放性固形製剤。

40

(5)：(C) 可塑剤が、クエン酸トリ(C1～C6アルキル)エステル又はグリセリンモノ有機酸エステルである(1)～(4)のいずれか1に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(6)：(C) 可塑剤が、クエン酸トリエチル又はグリセリンモノ酢酸エステルである(1)～(4)のいずれか1に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(7)：マトリックス粒状製剤中の(C) 可塑剤の粒状製剤中の含有率が、1～30重量%の範囲である(1)～(6)のいずれか1に記載の徐放性固形製剤。

(8)：(D) 低融点油脂類が、モノステアリン酸グリセリン又はポリエチレングリコールである(1)～(7)のいずれか1に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(9)：(D) 低融点油脂類が、ポリエチレングリコールである(1)～(7)のいずれ

50

か 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(1 0) : ポリエチレングリコールが、平均分子量 4 0 0 0 ~ 1 2 0 0 0 の範囲のポリエチレングリコールである (8) 又は (9) に記載のマトリックス粒状製剤。

(1 1) : ポリエチレングリコールが、平均分子量 7 0 0 0 ~ 9 0 0 0 の範囲のポリエチレングリコールである (8) 又は (9) に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(1 2) : マトリックス粒状製剤中の (D) 低融点油脂類の粒状製剤中の含有率が、0 . 1 ~ 2 0 重量 % の範囲である (1) ~ (1 1) のいずれか 1 に記載の徐放性固形製剤。

(1 3) : さらに、結合剤及び有機酸から選ばれる 1 種又は 2 種以上を含有する (1) ~ (1 2) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(1 4) : 結合剤が、親水性ゲル形成性高分子物質である (1 3) に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

10

(1 5) : 親水性ゲル形成性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロースである (1 4) に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(1 6) : 有機酸が、フマル酸又はアルギン酸である (1 3) ~ (1 5) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(1 7) : 有機酸が、フマル酸である (1 3) ~ (1 5) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(1 8) : (A) 薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、(1) ~ (1 7) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

(中性状態の溶解度) / (酸性状態の溶解度) が、0 . 0 0 0 0 1 ~ 0 . 6 の範囲である。

20

(1 9) : (A) 薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、(1) ~ (1 7) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

(中性状態の溶解度) / (酸性状態の溶解度) が、0 . 0 0 1 ~ 0 . 5 の範囲である。

(2 0) : (A) 薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、(1) ~ (1 7) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

中性状態 (7 . 5 > p H > 5 の範囲) における最低溶解度が、3 m g / m l 以下である。

(2 1) : (A) 薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、(1) ~ (1 7) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

中性状態 (7 . 5 > p H > 5 の範囲) における最低溶解度が、0 . 5 m g / m l 以下である。

30

(2 2) : (A) 薬理上活性な薬物が、塩基性薬物である (1) ~ (2 1) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(2 3) : (A) 薬理上活性な薬物が、下記の

(±) - 1 - (カルバゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - [[2 - (o - メトキシフェノキシ) エチル] アミノ] - 2 - プロパノール；

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド；及び

40

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - [(1 S , 2 R , 4 S) - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - ([1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド；

からなる群より選ばれる化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物である (1) ~ (1 7) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(2 4) : マトリックス粒状製剤中の (A) 薬理上活性な薬物の粒状製剤中の含有率が、0 . 1 ~ 5 0 重量 % の範囲である (1) ~ (2 3) のいずれか 1 に記載の徐放性固形製剤。

。

(2 5) : マトリックス粒状製剤が、マトリックス顆粒剤である (1) ~ (2 4) のい

50

れか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(2 6) : 0 . 0 1 規定塩酸水溶液 (9 0 0 m L) 中、 37 ± 0.5 において、パドル法毎分 5 0 回転で溶出試験を行なうとき、薬理上活性な薬剤の平均溶出率が、溶出試験開始後 4 時間で 6 0 % 以下である (1) ~ (2 5) のいずれか 1 に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

(2 7) : (E) : 薬理上活性な薬物、p H 依存性の高分子基剤、及び油脂類を混合して [混合物] を調製する工程 ;

(F) : 可塑剤、結合剤の水溶液及び蒸留水を添加、攪拌して [分散液] を調製する工程 ;

(G) : [混合末] 及び [分散液] から [練合物] を製造する工程 ; 及び

(H) : [練合物] を押し出し造粒し、[顆粒] を製造する工程 ;

上記 (E) ~ (H) の工程からなる、(1) ~ (2 6) のいずれか 1 に記載の経口投与用の徐放性マトリックス粒状製剤の製造方法。

【 0 0 0 9 】

(2 8) : (A) 薬理上活性な薬物、(B) 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、(C) 可塑剤、及び、(D) ポリエチレングリコール、を混合した後、押し出し造粒して得られる徐放性製剤。

(2 9) : 製剤中の (B) 成分の含有率が 5 0 ~ 9 0 重量 % である、(2 8) に記載の製剤。

(3 0) : 製剤中の (B) 成分の含有率が 5 5 ~ 8 0 重量 % である、(2 8) に記載の製剤。

(3 1) : (C) 成分がクエン酸トリエチルである、(2 8) ~ (3 0) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 2) : 製剤中の (C) 成分の含有率が 5 ~ 3 0 重量 % である、(2 8) ~ (3 1) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 3) : (D) 成分が平均分子量 4 0 0 0 ~ 1 2 0 0 0 の範囲のポリエチレングリコールである、(2 8) ~ (3 2) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 4) : (D) 成分が平均分子量 7 0 0 0 ~ 1 0 5 0 0 の範囲のポリエチレングリコールである、(2 8) ~ (3 2) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 5) : (D) 成分が、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 である、(2 8) ~ (3 2) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 6) : 製剤中の (D) 成分の含有率が 1 ~ 1 0 重量 % である、(2 8) ~ (3 5) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 7) : 製剤中の (D) 成分の含有率が 2 ~ 8 重量 % である、(2 8) ~ (3 5) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 8) : さらに、結合剤及び / 又は有機酸を含有する、(2 8) ~ (3 7) のいずれか 1 に記載の製剤。

(3 9) : 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、(3 8) に記載の製剤。

(4 0) : 有機酸が、フマル酸又はアルギン酸である、(3 8) 又は (3 9) に記載の製剤。

(4 1) : 有機酸がフマル酸である、(3 8) 又は (3 9) に記載の製剤。

(4 2) : (A) 成分が塩基性薬物である、(2 8) ~ (4 1) のいずれか 1 に記載の製剤。

(4 3) : (A) 成分が、

(±) - 1 - (カルバゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - [[2 - (o - メトキシフェノキシ) エチル] アミノ] - 2 - プロパノール、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、及び、

10

20

30

40

50

$N^1 - (5 - \text{クロロピリジン} - 2 - \text{イル}) - N^2 - [(1S, 2R, 4S) - 2 - \{ [(5 - \text{メチル} - 4, 5, 6, 7 - \text{テトラヒドロチアゾロ} [5, 4 - c] \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル}] \text{アミノ} \} - 4 - ([1, 3, 4] \text{オキサジアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{シクロヘキシル}] \text{エタンジアミド}$ 、

からなる群より選ばれる化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物である、(28) ~ (41) のいずれか 1 に記載の製剤。

(44) : 製剤中の (A) 成分の含有率が、0.1 ~ 50 重量 % である (28) ~ (43) のいずれか 1 に記載の製剤。

【発明の効果】

【0010】

本願発明によれば、化合物 (1) に代表される薬理上活性な薬物を含有する、経口投与用の徐放性マトリックス粒状製剤が提供される。本発明の徐放性マトリックス粒状製剤は、酸性溶液中における過剰放出を防ぐ良好な強度を持ち、かつ中性溶液中で良好な溶出性を持つことから、十二指腸、小腸から下部消化管に至るまで、含有する薬理上活性な薬物の持続的な溶出を維持する効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】実施例1の表1の検討処方、押し出し造粒法で製造した4処方の、0.01規定塩酸中における溶出挙動（パドル法、パドル回転数：50rpm、試験液量：900mL）を示す図である。

【図2】実施例2の表3の検討処方、押し出し造粒法で製造した4処方の、0.01規定塩酸中における溶出挙動（パドル法、パドル回転数：50rpm、試験液量：900mL）を示す図である。

【図3】実施例3のモノステアリン酸グリセリンを添加した顆粒（処方9）を、40、50又は60（ガラスビン密栓）で1日保存した後の溶出挙動を（パドル法：パドル回転数：50rpm、試験液：pH = 6.8リン酸塩緩衝液（USP）を4倍希釈した液、試験液量：900mL）を示す図である。

【図4】実施例3のポリエチレングリコールを添加した処方（処方10）を、40、50及び60（ガラスビン密栓）で1週間保存した後の溶出挙動（パドル法：パドル回転数：50rpm、試験液：pH = 6.8リン酸塩緩衝液（USP）を4倍希釈した液、試験液量：900mL）を示す図である。

【図5】実施例5の表6に記載した処方11について、中性溶液中での溶出試験（パドル法：パドル回転数：50rpm、試験液：pH = 6.8リン酸塩緩衝液（USP）を4倍希釈した液、試験液量：900mL）の薬物溶出率の経時的推移を示す図である。

【図6】実施例6の表7に記載した処方12について、中性溶液中での溶出試験（パドル法：パドル回転数：50rpm、試験液：pH 6.8リン酸塩緩衝液（USP）を4倍希釈した液、試験液量：900mL）の薬物溶出率の経時的推移を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下に本発明を詳細に説明する。

【0013】

本明細書における「酸性溶液」としては、胃などの消化管上部での溶出性を評価するために用いる酸性の溶出試験液を意味し、例えば、日本薬局方記載の溶出試験第1液、米国薬局方に記載のUSP 0.1規定塩酸、0.01規定塩酸、Simulated Gastric Fluid without Enzyme等を挙げることができ、酸性溶出試験液としては、これらに限られるものではない。

【0014】

本明細書における「中性溶液」としては、小腸、大腸などにおける薬剤の溶出性を評価するために用いる中性の溶出試験液としては、例えば、日本薬局方記載の溶出試験第2液やリン酸塩緩衝液pH 6.8、米国薬局方記載のUSP Phosphate Buff

10

20

30

40

50

er (pH 6.8)、Simulated Interstitial Fluid without Enzyme、欧州薬局方記載のPhosphate Buffer Solution pH 6.8等を挙げることができるが、中性溶液の溶出試験液としては、これらに限られるものではない。

【0015】

上記の溶出試験液は、各国の薬局方等に記載された方法で調製される。これらの溶出試験液のpHは、溶出試験液が緩衝液の場合、各溶出試験液に規定されたpHの ± 0.05 以内となることが好ましい。

【0016】

本願発明の徐放性マトリックス粒状製剤の、消化管上部における溶出性評価のための酸性溶出液を用いたパドル法としては、例えば0.01規定塩酸(900mL)中、 37 ± 0.5 において、パドル法毎分50回転及び200回転で2時間溶出試験を行う方法を挙げることができる。上記のように、製剤中の薬理上活性な薬物が塩基性薬物の場合には、高い水溶性を示す消化管上部の酸性環境における食物との共存、消化管運動などによる機械的ストレスにより、製剤が崩壊するために生じる薬物の過量放出(dose dumping)の問題がある。したがって、溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率は、パドル法毎分200回転及び/又はパドル法毎分50回転においても、製剤強度を保ち、一定の範囲に溶出率を抑えるのが好ましい。また、2時間溶出試験方法を行ったときの、溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率の差(パドル法毎分200回転-パドル法毎分50回転)が15%以下が好ましく；10%以下がより好ましく；5%以下が特に好ましい。さらに、2時間後の溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率の比(パドル法毎分200回転/パドル法毎分50回転)が、2.0以下が好ましく；1.5以下がより好ましく；1.3以下が特に好ましい。

【0017】

溶出試験法としては、ヒト消化管内環境に近い条件での溶出試験法であるUSP Apparatus 3 (Bio-Dis法)を用いてもよい。

溶液中の薬物濃度は、後述の実施例に示す条件(試験液、振とう速度及び測定時間)を用いて測定することができる。溶出試験では、UV法などを用いて、溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率、溶出時間を算出することができる。

【0018】

なお、上記「平均溶出率」とは、1種の固形製剤について、少なくとも2個、好ましくは6個、さらに好ましくは12個の溶出率を測定し、それらの平均値を求めればよい。

【0019】

本明細書における「薬理上活性な薬物」としては、製剤の処方中で主薬理効果を発揮する薬物であって、比較的水溶性の低い薬物が好ましい。薬理上活性な薬物で、中性化合物としては、分子中に酸性状態又は塩基性の状態においてもイオン化して解離する基を持たない化合物を意味し、また、酸性化合物としては、カルボキシ基、フェノール性水酸基、リン酸基、スルホン酸、テトラゾリル基などに代表される酸性基を有する薬物を意味する。さらに、塩基性薬物としては、分子内にアミノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基などに代表される塩基性窒素原子を有する薬物を意味する。本願発明においては、特に塩基性薬物が好適である。塩基性薬物は、小腸、大腸での中性状態($7.5 > \text{pH} > 5$)での溶解度が、胃などの酸性状態($\text{pH} \approx 2$)での溶解度と比較して低下する物理化学的性質を有する。

上記のように、塩基性薬物とは、上記の酸性状態における溶解度に比べて中性状態における溶解度が低下する薬物を指し、中性状態における溶解度の低下の割合としては、下記の範囲を挙げることができる。

(中性状態の溶解度)/(酸性状態の溶解度)が、0.00001~0.6の範囲のものが好ましく；

(中性状態の溶解度)/(酸性状態の溶解度)が、0.001~0.5の範囲のものがより好ましく；

10

20

30

40

50

(中性状態の溶解度) / (酸性状態の溶解度) が、0.01 ~ 0.1 の範囲のものがさらに好ましいが、これら範囲になんら限定されるものではない。

【0020】

本明細書における「塩基性薬物」の酸性領域(日本薬局方溶出試験第1液: pH = 1.2, 20 ± 5)での溶解度としては、1 ~ 500 mg/ml の範囲であり; かつ中性領域(日本薬局方溶出試験第2液: pH = 6.8, 20 ± 5)での溶解度が、0.01 ~ 3000 µg/ml の範囲が好ましく;

酸性領域(日本薬局方溶出試験第1液: pH = 1.2, 20 ± 5)での溶解度が、1 ~ 500 mg/ml の範囲であり; かつ中性領域(日本薬局方溶出試験第2液: pH = 6.8, 20 ± 5)での溶解度が、10 ~ 500 µg/ml の範囲であるものがより好ましい。また、溶解度の絶対値としては、中性状態(7.5 > pH > 5 の範囲)における最低溶解度が3 mg/ml 以下に低下する薬物が好ましく; 1 mg/ml 以下に低下する薬物がより好ましく; 0.5 mg/ml 以下に低下する薬物がさらに好ましい。

【0021】

「薬理上活性な薬物」の具体的な例としては、抗凝固剤を挙げることができる。

【0022】

抗凝固剤としては、活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害剤が好ましく、FXa阻害剤の具体例としては、下記の(a) ~ (d)を挙げることができる。

(a) Darexaban Maleate (tanexaban), (N-[2-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアミド]フェニル)-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンズアミド) [薬食審査発1111第1号(平成22年11月11日); Pre-publication copy, Proposed INN: List 101; Research and development pipeline. Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd. Company World Wide Web site, 11 Feb 2004, 参照];

(b) rivaroxaban, (5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-ホルホルニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフエンカルボキサミド) [WFO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004, page 260; Susanne R, et al, J. Med. Chem., 2005, 48, 5900-5908; D. Kubitza et al, Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetic of Bay59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. Blood, 2003, 102; Abstract 3004. 参照];

(c) apixaban, (1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド) [WFO Drug Information, Vol. 20, No. 1, 2006, page 38; Pinto DJP, Orwat MJ, Lam PYS, et al, Discovery of 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (Apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa, J. Med. Chem., 50(22), 5339-56, 2007, 参照];

(d) Betrixaban, (N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[4-

10

20

30

40

50

(N, N - ジメチルカルバムイミドイル) ベンズアミド] - 5 - メトキシベンズアミド)
[WFO Drug Information, Vol. 22, No. 3, 2008, page 226 - 227; Zhang P, Huang W, Zhu BY, et al., Discovery of betrixaban (PRT054021), N - (5 - chloropyridin - 2 - yl) - 2 - (4 - (N, N - dimethylcarbamimidoyl) benzamido) - 5 - methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor, Bioorg Med. Chem. Lett. 19(8), 2179 - 85, 2009, 参照];

(e) AX - 1826, [S. Takehana et al. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82(Suppl. 1), 213P; T. Kayahara et al. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82(Suppl. 1), 213P];

(f) HMR - 2906, [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Hemostasis, Washington D.C., USA, 14 - 21 Aug 1999; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 Feb 2004];

(g) Otamixaban, ((2R, 3R) - 2 - (3 - カルバムイミドイルベンジル) - 3 - [[4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] アミノ] ブタン酸メチル) [WFO Drug Information, Vol. 16, No. 3, 2002, page 257, 参照];

(h) BIBT - 986, (プロドラッグ: BIBT - 1011) [American Chemical Society - 226th National Meeting, New York City, NY, USA, 2003];

(i) DPC - 602, [J. R. Pruitt et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 5298 - 5313];

(j) LY517717, (N - [(1R) - 2 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル] - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド) [S. Young, Medicinal Chemistry - 12th RSC - SCI Symposium, 7 - 10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22 - 26, 2004, MEDI - 252 & 254, 参照];

(k) N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - [(1S, 2R, 4S) - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} - 4 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物 [国際公開2004/058715号パンフレット, 参照]; 及び

(l) N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物 [国際公開03/000657号パンフレット; 国際公開03/000680号パンフレット; 国際公開03/016302号パンフレット, 参照]。

【0023】

上記の活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害剤としては、下記の式(1)

【0024】

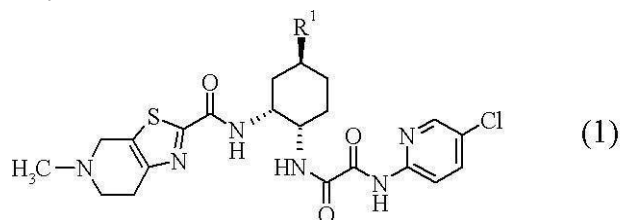
10

20

30

40

【化 1】



【 0 0 2 5 】

(式中、 R^1 は、 N, N -ジメチルカルバモイル基又は[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル基を示す。)

で表される化合物[以下、化合物(1)と略する場合がある]が、より好ましい。化合物(1)はフリー体(遊離塩基)、又はその薬理学上許容される塩、それらの水和物であってもよい。

式(1)で表される化合物の塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

式(1)で表される化合物の塩としては、マレイン酸、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩が好ましく、マレイン酸及び p -トルエンスルホン酸塩が特に好ましい。

式(1)で表される化合物として好ましいものとして、以下の

N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1*S*, 2*R*, 4*S*)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル)エタンジアミド モノマレイン酸塩；

N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド；

N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩；

N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド モノ p -トルエンスルホン酸塩；及び

N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド モノ p -トルエンスルホン酸塩・1水和物；

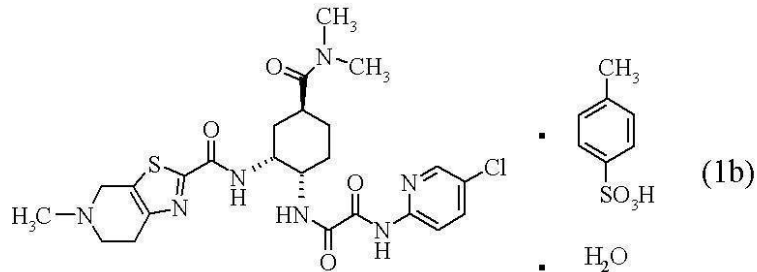
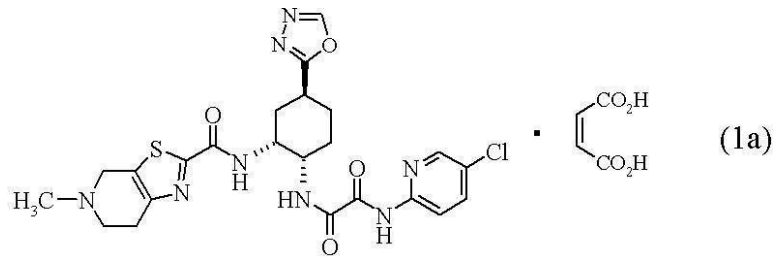
を挙げることができる。

【 0 0 2 7 】

上記の好ましい化合物の中で、下記の式(1*a*)[以下、化合物(1*a*)と略する場合がある]及び式(1*b*)[以下、化合物(1*b*)と略する場合がある]

【 0 0 2 8 】

【化 2】



10

【 0 0 2 9 】

で表される、N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - [(1 S , 2 R , 4 S) - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - ([1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド モノマレイン酸塩 (1 a) ; 及び

20

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド モノ p - トルエンスルホン酸塩 ・ 1 水和物 (1 b) が特に好ましい。

これらの化合物 (1) は、文献に記載の方法又はそれに準じる方法によって製造することができる (WO 2 0 0 3 - 0 0 0 6 5 7 号パンフレット ; WO 2 0 0 3 - 0 0 0 6 8 0 号パンフレット ; WO 2 0 0 3 - 0 1 6 3 0 2 号パンフレット ; WO 2 0 0 4 - 0 5 8 7 1 5 号パンフレット) 。

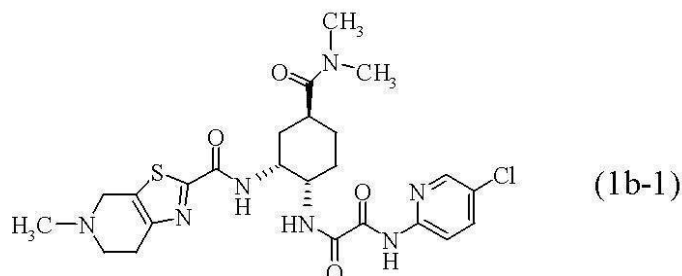
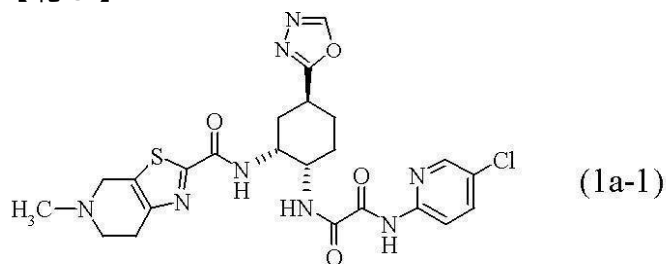
【 0 0 3 0 】

30

化合物 (1) の遊離塩基 (フリー体) とは、化合物 (1) と、例えば上記の塩 (酸付加塩) 、及び / 又は水和物を形成している酸付加塩の「酸」及び水和物の「水」を除いた化合物を意味し、例えば化合物 (1 a) 及び化合物 (1 b) の遊離塩基 (フリー体) とは、下記の式 (1 a - 1) 及び式 (1 b - 1)

【 0 0 3 1 】

【化 3】



10

【 0 0 3 2 】

で表される N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S, 2 R, 4 S) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド (1 a - 1)、及び N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド (1 b - 1) を意味する。

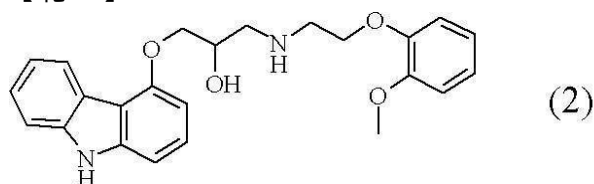
20

【 0 0 3 3 】

また、本願発明の (A) 薬理上活性な薬物の好ましい例として、下記の式 (2) [以下、化合物 (2) と略する場合がある]

【 0 0 3 4 】

【化 4】



30

【 0 0 3 5 】

で表される (±) - 1 - (カルバゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - [[2 - (o - メトキシフェノキシ) エチル] アミノ] - 2 - プロパノール (3) (C A S 番号 : 7 2 9 5 6 - 0 9 - 3)、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を挙げることができる。

【 0 0 3 6 】

本願発明における「(B) pH 依存性の高分子基剤」としては、製剤分野で用いられる pH 依存的な溶解特性を示す高分子基剤を挙げるができる。「pH 依存性の高分子基剤」は、さらに、腸溶性基剤と胃溶解性基剤に分けることができ、腸溶性基剤が好ましい。腸溶性基剤としては、胃内等の pH 環境下で溶解しにくく、主な吸収部位である小腸、大腸など中性の pH 環境下で徐々に溶解するものが好ましい。

40

【 0 0 3 7 】

pH 依存性の高分子基剤の具体例としては、以下の (1) ~ (3) を挙げるができる。

(1) メタアクリル酸系コポリマー : ここで、メタアクリル酸系コポリマーとは、メタクリル酸、メタクリル酸エステル、アクリル酸及びアクリル酸エステルからなる群より選ば

50

れる２種以上のモノマーのコポリマーを意味し、上記モノマーの組み合わせ、使用モノマーの数等によって限定されない。

(２) 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：

(３) カルボキシメチルエチルセルロース。

本願発明の「(Ｂ) pH依存性の高分子基剤」としては、上記の(１)メタアクリル酸系コポリマー；及び(２)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が好ましく；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がより好ましい。

(１)メタアクリル酸系コポリマーとしては、メタクリル酸-メチルメタクリル酸コポリマー、(アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル)コポリマー、(メタクリル酸-アクリル酸エチル)コポリマー、(メタクリル酸-メタクリル酸メチル)コポリマーが好ましく；メタクリル酸-メチルメタクリル酸コポリマーがより好ましい。メタクリル酸-メチルメタクリル酸コポリマーの好ましい具体例としては、オイドラギット(EUDRAGIT)を挙げることができ、市販品として、オイドラギットL100-55、オイドラギットL100を挙げることができる。

(２)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)は、例えばAQOAT(商品名)として、信越化学株式会社から購入することができる。HPMCASのグレードは、LF、MF、HF、LG、MG及びHGが入手可能であるが、MF及びHFグレードが好ましい。

また、本願発明のpH依存性の高分子基剤の粒径の好ましいものとしては、 $D_{50} = 100$ 以下のものが好ましく； $D_{50} = 50$ 以下のものがより好ましく； $D_{50} = 10$ 以下のものがさらに好ましい。また、本願発明のpH依存性の高分子基剤として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粒径の好ましいものとしては、 $D_{50} = 40$ 以下のものが好ましく； $D_{50} = 20$ 以下のものがより好ましく； $D_{50} = 10$ 以下のものがさらに好ましく； $D_{50} = 5$ 以下のものが特に好ましい。

本願発明のマトリックス粒状製剤中における(Ｂ) pH依存性の高分子基剤の含有率としては、5～90%の範囲が好ましく；50～80%の範囲がより好ましい。

【0038】

本願発明においては、上記の(Ａ)薬理上活性な薬物及び(Ｂ) pH依存性の高分子基剤のほかに、さらに(Ｃ)可塑剤が含まれることが特徴である。

【0039】

本願発明における(Ｃ)可塑剤としては、医薬品の添加剤として用いられているものが使用可能であるが、クエン酸トリ(C1～C6アルキル)エステル又はグリセリンモノ有機酸エステルが好ましく；クエン酸トリエチル及びグリセリンモノ酢酸エステルがより好ましく；クエン酸トリエチルが特に好ましい。本願発明の粒状製剤中における(Ｃ)可塑剤の含有率としては、1～30%の範囲が好ましく；3～15%の範囲がより好ましい。

【0040】

本願発明のマトリックス徐放粒状製剤においては、上記の(Ａ)薬理上活性な薬物、(Ｂ) pH依存性の高分子基剤、及び(Ｃ)可塑剤の他に、さらに(Ｄ)低融点油脂類が含まれることが特徴である。

本願発明における(Ｄ)低融点油脂類としては、モノステアリン酸グリセリン及びポリエチレングリコールなどを挙げることができ；モノステアリン酸グリセリン及びポリエチレングリコールが好ましく；ポリエチレングリコールがより好ましい。

【0041】

ポリエチレングリコールとしては、平均分子量4000～12000の範囲のポリエチレングリコールが好ましく；平均分子量7000～10500のものがより好ましい。また、より具体的にはポリエチレングリコールとしては、ポリエチレングリコール6000(CAS番号：25322-68-3)が好ましい。ポリエチレングリコール6000の一般名はマクロゴール6000($\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ ； $n = 165$

10

20

30

40

50

～ 210) であり、商業的にはマクロゴール 6000 (旭電化工業旭電化工業、等)、PEG 6000 (第一工業製薬株式会社) として入手することができる。本願発明の粒状製剤中における (D) 低融点油脂類の含有率としては、0.1～20% の範囲が好ましく；1～6% の範囲がより好ましい。

【0042】

本願発明のマトリックス徐放粒状製剤は、さらに結合剤及び有機酸から選ばれる 1 種又は 2 種以上を含んでもよい。

【0043】

本願発明における結合剤としては、セルロース誘導体が好ましい。セルロース誘導体としては、ヒドロメロース (HPMC: 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セルロース (HPC)、エチルセルロース、メチルセルロース等を挙げることができる；ヒドロメロース及びヒドロキシプロピルセルロースが好ましく；ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。

ヒドロキシプロピルセルロースを用いる場合、用いる粒度に特に制限はなく、例えば、市販の微粉品 (100 メッシュの篩の通過率が 99%；平均粒度 = 150 ミクロン) が使用できる。ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の粘度としては、L, SL, SSL 等のグレードのものが使用可能であり、L (6.0～10 mPa・s) グレードのものが好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースを結合液として用いる場合、通常、水又はアルコールなどの有機溶媒に溶解し、溶液として使用すればよい。本願発明の粒状製剤中における結合剤の含有率としては、0～10% の範囲が好ましく；0～2% の範囲がより好ましい。

【0044】

本明細書における有機酸としては、フマル酸、コハク酸、アルギン酸、アジピン酸、クエン酸、L-アスパラギン酸、マロン酸、マレイン酸、DL-リンゴ酸、酒石酸が好ましく；フマル酸及びアルギン酸がより好ましく；フマル酸が特に好ましい。本願発明の粒状製剤中における有機酸の含有率としては、0～40% の範囲が好ましく；0～20% の範囲がより好ましい。

【0045】

上記のマトリックス徐放粒状製剤には、上記 (A) 薬理上活性な薬物、(B) pH 依存性の高分子基剤、(C) 可塑剤、及び (D) 低融点油脂類及を含み、さらに本発明の効果に影響を与えない範囲内で、滑沢剤、着色剤、光沢化剤等を配合してもよい。

【0046】

滑沢剤としては、カカオ脂、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、サラシミツロウ、酸化マグネシウム、酒石酸ナトリウムカリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシシル 40、セタノール、ダイズ硬化油、ゼラチン、タルク、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ミツロウ、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ラウリル酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等が挙げられる。

【0047】

着色剤としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、オレンジエッセンス、褐色酸化鉄、β-カロチン、黒酸化鉄、食用青色 1 号、食用青色 2 号、食用赤色 2 号、食用赤色 3 号、食用赤色 102 号、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号等を挙げることができる。

【0048】

光沢化剤としては、カルナウバロウ、硬化油、酢酸ビニル樹脂、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、精製パラフィン・カルナウバロウ混合ワックス、セタノール、タルク、中金箔、白色セラック、パラフィン、ポピドン、マクロゴール 1500、マクロゴール 4000、マクロゴール 6000、ミツロウ、モノステアリン酸グリ

セリン、ロジン等が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

本願発明のマトリックス徐放粒状製剤としては、経口投与可能な粒状製剤であればその粒度は特に制限されないが、マトリックス顆粒剤であるのがより好ましい。また、これらのマトリックス徐放粒状製剤は、カプセルに充填したカプセル剤として用いるのが好ましい。

【 0 0 5 0 】

本願発明のマトリックス徐放粒状製剤の製造方法としては、粒状製剤の周知の製造方法を採用することができる。例えば、本願発明の医薬組成物は、(A)薬理上活性な薬物、(B)pH依存性の高分子基剤、(C)可塑剤、(D)低融点油脂類、さらに必要に応じて、結合剤及び有機酸から選ばれる1種又は2種以上、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、着色剤及び光沢化剤等を配合し、一般的に用いられている粒状製剤の製造法により製造することができる。

10

【 0 0 5 1 】

本願発明は上記の徐放性粒状医薬組成物の製造法にも関するものであり、以下に詳細に説明する。

本願発明の経口投与用の徐放性粒状医薬組成物は以下の

(E)：薬理上活性な薬物、pH依存性の高分子基剤、及び油脂類を混合して[混合物]を調製する工程；

(F)：可塑剤、結合剤の水溶液及び蒸留水を添加、攪拌して[分散液]を調製する工程；

20

(G)：[混合末]及び[分散液]から[練合物]を製造する工程；及び

(H)：[練合物]を押出し造粒し、[顆粒]を製造する工程；

上記(E)～(H)の工程によって製造することができる。

ここで、上記工程(G)において、pH依存性の高分子基剤としては、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が好ましく；可塑剤としては、クエン酸トリエチルが好ましく；可塑剤を、pH依存性の高分子基剤に対して5～30重量%の範囲で使用する事が好ましい。

上記の工程(H)は、[練合物]を押出し造粒し、[顆粒]を製造する工程である。ここで、[練合物]を押出し造粒後、整粒機など用い、整粒の操作を行ってもよく、整粒から[顆粒]を製造するには、通常の乾燥機を用いてアニーリング(加熱処理)を行えばよい。ここで、乾燥機としては、流動層造粒乾燥機、棚乾燥機等を挙げることができる。また、アニーリング(加熱処理)の温度、処理時間は使用する薬物等によって適宜設定を変更すればよい。具体的なアニーリング(加熱処理)の温度、処理時間としては、アニーリング(加熱処理)の装置内部の温度が40～90の範囲で実施するのが好ましく；アニーリング(加熱処理)の処理時間としては、15分～2時間の範囲が好ましいが、なんらこの範囲に限定されるものではない。

30

また、得られた[顆粒]は、篩を用いて適宜粒度を揃えればよい。

【 0 0 5 2 】

本願発明における(A)薬理上活性な薬物の本発明医薬組成物中の含有比としては、薬理上活性な薬物のフリー体換算で、通常0.1～50重量%が好ましく、10～25重量%がより好ましい。特に、本発明医薬組成物の剤形は、顆粒をカプセルに充填したカプセル剤が好ましいが、その場合、1カプセルあたりに含有される薬理上活性な薬物の含有量は、用いる薬物がたとえば化合物(1)である場合、フリー体換算で、通常0.5～500mgであり；1～1000mgが好ましく；5～75mgがより好ましく；15～60mgが特に好ましい。

40

【 0 0 5 3 】

本願発明の別の態様について以下に説明する。

【 0 0 5 4 】

本願発明の徐放性製剤は、(A)薬理上活性な薬物、(B)ヒドロキシプロピルメチル

50

セルロースアセートサクシネート、(C)可塑剤、及び(D)ポリエチレングリコール、を混合した後、押し出し造粒して得られる徐放性製剤である。

【0055】

本発明の製剤は、(A)成分、(B)成分、(C)成分及び(D)成分を混合した後、押し出し造粒して得られることに特徴があり、例えば、(A)成分、(C)成分及び(D)成分を混合した後、押し出し造粒して得られた製剤に(B)成分を含有するコーティングを施した製剤は本発明には包含されない。ただし、例えば、(A)成分、(B)成分、(C)成分及び(D)成分を混合した後、押し出し造粒して得られた製剤に、(B)成分含有するコーティングを施した製剤は本発明に包含される。

【0056】

本願発明の製剤に使用される(A)成分である「薬理上活性な薬物」としては、上述の化合物を挙げることができ、また体内で薬理上活性な薬物に変換されるプロドラッグであってもよい。本願発明の製剤における(A)成分の含有率は、0.1～60重量%が好ましく、1～50重量%がより好ましく、5～35重量%がさらにより好ましい。

【0057】

本願発明の製剤に使用される(B)成分である「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(HPMCAS)」としては、上述の物質を挙げることができる。HPMCASのグレードは、LF、MF又はHFが好ましく、MF又はHFがより好ましい。

【0058】

また、本願発明の製剤に使用される(B)成分であるHPMCASの平均粒子径(D_{50})は、好ましくは50 μm 以下であり、より好ましくは20 μm 以下であり、さらにより好ましくは10 μm 以下であり、特に好ましくは5 μm 以下である。

【0059】

なお、本明細書において「 D_{50} 」とは、レーザー回折式の測定装置であるHELOS(株式会社日本レーザー)を使用して測定した場合に、積算分布曲線の中央値に相当する粒子径、すなわちメジアン径をいう。また、本明細書において「 D_{90} 」とは、上記HELOSを使用して測定した場合に、積算分布曲線の90%に相当する粒子径をいう。例えば、 D_{90} が20 μm であるとは、測定した粉体のうち90%が20 μm 以下の粒子径であり、残りの10%が20 μm より大きい粒子径を有していることをいう。

【0060】

本願発明の製剤における(B)成分の含有率は、40～90重量%が好ましく、50～80重量%がより好ましく、60～75重量%がさらにより好ましい。

【0061】

本願発明の製剤に使用される(C)成分である「可塑剤」としては、上述の物質を挙げることができ、好ましくはクエン酸トリエチルである。本願発明の製剤における(C)成分の含有率は、5～30重量%が好ましい。

【0062】

本願発明の製剤に使用される(D)成分である「ポリエチレングリコール(PEG)」としては、上述の物質を挙げることができ、平均分子量4000～12000のPEGが好ましく、平均分子量7000～10500のPEGがより好ましい。かかる分子量のPEGは、例えば、ポリエチレングリコール6000(CAS番号:25322-68-3)を挙げることができる。本願発明の製剤における(D)成分の含有率は、1～10重量%が好ましく、2～8重量%がより好ましく、3～6重量%がさらにより好ましい。

【0063】

本願発明の製剤は、(A)成分～(D)成分に加えて、さらに結合剤及び/又は有機酸を含有してもよい。結合剤としては、上述の物質を挙げることができ、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく、ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。有機酸としては、上述の物質を挙げることができ、フマル酸又はアルギン酸が好ましく、フマル酸がより好ましい。本願発明の製剤が結合剤及び/又

10

20

30

40

50

は有機酸を含有する場合、製剤における結合剤の含有率は、0.1～10重量%が好ましく、0.5～2重量%がより好ましく、製剤における有機酸の含有率は0.1～40重量%が好ましく、1～20重量%がより好ましい。

【0064】

本願発明の製剤には、本発明の効果に影響を与えない範囲内で、さらに上述の、滑沢剤、着色剤、及び光沢化剤等の添加剤を配合してもよい。

【0065】

本願発明の製剤は、(A)～(D)を混合した後に、押し出し造粒することで製造される。より詳細には、(A)成分、(B)成分、(C)成分及び(D)成分を混合し、結合剤を含有する溶液あるいは蒸留水を混合物に添加した後、練合し、押し出し造粒して製造することができる。得られた製剤を必要に応じて圧縮成型してもよいし、コーティングを施しても良い。混合、練合、押し出し造粒、圧縮成型、コーティングなどは、当該分野で周知の方法を用いて行えばよい。本願発明の製剤にその他の添加剤を配合する場合、混合工程、練合工程、打錠工程又はコーティング工程のいずれの工程で配合しても良い。

【0066】

このように得られた製剤は、各成分がマトリックス状になっていることが好ましい。

【0067】

かくして得られた本願発明の製剤は、上述の発明の効果に記載したように、酸性溶液中における過剰放出を防ぐ良好な錠剤強度を持ち、かつ中性溶液中で良好な溶出性を持つことから、十二指腸、小腸から下部消化管に至るまで、含有する薬理上活性な薬物の持続的な溶出を維持する効果が得られる。

【実施例】

【0068】

次に実施例を挙げて本願発明を詳細に説明するが、本願発明は何らこれら実施例に限定されるものではない。

【0069】

実施例において使用する略号は以下の通りである。

- ・HPMCAS-HF1：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HFグレード($D_{50} = 5 \mu m$ 、 $D_{90} = 11 \mu m$ 、スクシノイル基の含有率が7.3～8.0%) (信越化学株式会社製)
- ・HPMCAS-HF2：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HFグレード($D_{50} = 5 \mu m$ 、 $D_{90} = 11 \mu m$ 、スクシノイル基の含有率が4.0～7.2%) (信越化学株式会社製)
- ・HPMCAS-MF：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MFグレード($D_{50} = 5 \mu m$ 、 $D_{90} = 11 \mu m$) (信越化学株式会社製)
- ・PEG6000：ポリエチレングリコール6000
- ・HPC-L：ヒドロキシプロピルセルロースLグレード (日本曹達株式会社製)

【0070】

D_{50} 及び D_{90} は、レーザー回折式粒子径分布測定装置HELLOS&RODOS (株式会社日本レーザー) を用いて、分散圧3 bar、測定レンジR4で測定した。

【0071】

製剤の回収率は、次の式：

(押し出し造粒で得られた造粒物のうち特定の粒度分布を有する顆粒の重量) / (練合物の重量) × 100

で算出し、80%以上の場合は○、80%未満の場合は×と評価した。

【0072】

酸性溶液又は中性溶液中での溶出性試験は次のように行った。

(酸性溶液中での溶出試験)

0.01規定塩酸(900mL)中、 37 ± 0.5 において、パドル法毎分50回転で溶出試験を行い、経時的に溶出液中の薬物平均溶出率を算出した。

【 0 0 7 3 】

(中性溶液中での溶出試験)

pH 6 . 8 のリン酸緩衝液 (9 0 0 m L) 中、 37 ± 0.5 において、パドル法毎分 5 0 回転で溶出試験を行い経時的に溶出液中の薬物平均溶出率を算出した。

【 0 0 7 4 】

(実施例 1)

表 1 に示す処方 1 ~ 4 につき、化合物 (1 a) 粉碎品及び H P M C A S - H F 1 をビニル袋内で 5 分間混合後、得られた混合物に、クエン酸トリエチルを分散させた 5 % H P C - L 水溶液 4 0 m L 及び精製水 9 0 m L を添加して、ハイスピードミキサーにて 5 分間練合した。得られた練合物を押出し造粒機 (ドームグラン、スクリーン径 : 1 . 0 m m ϕ) 10
にて押し出し造粒し、棚乾燥機にてアニーリング (8 0 ° C , 2 h r) した。アニーリング後の造粒物を 1 4 号及び 1 8 号の篩で篩過し、1 8 号篩上 1 4 号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。製剤の回収率を表 2 に、酸性溶液中での溶出試験の結果を図 1 に示した。

【 0 0 7 5 】

【 表 1 】

	処方量 (mg)			
	処方1	処方2	処方3	処方4
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)
HPMCAS-HF1	142.3	142.3	142.3	142.3
クエン酸トリエチル	21.3	21.3	21.3	21.3
HPC-L	6.0	2.0	2.0	2.0
部分アルファ化デンプン (PC-10)	—	10.0	—	—
モノステアリン酸グリセリン	—	—	10.0	—
PEG6000	—	—	—	10.0
Total	206.0	212.0	212.0	212.0

【 0 0 7 6 】

【 表 2 】

処方	処方1	処方2	処方3	処方4
製剤の回収率	×	○	○	○

【 0 0 7 7 】

< 試験結果 >

回収率が良かった処方は、部分アルファ化デンプン、モノステアリン酸グリセリン又は P E G 6 0 0 0 を添加した処方 2 ~ 4 であった。しかし、図 1 に示す通り、部分アルファ化デンプンを添加した処方 2 は、処方 1、処方 3 及び処方 4 と比較して酸性液中での薬物溶出速度が速かった。

【 0 0 7 8 】

(実施例 2)

表 3 に示す処方 5 ~ 8 につき、実施例 1 と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を 1 4 号及び 3 0 号の篩で篩過し、3 0 号篩上 1 4 号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。製剤の回収率を表 4 に、酸性溶液中での溶出試験の結果を図 2 に示した。

【 0 0 7 9 】

10

20

30

40

【表 3】

	処方量 (mg)			
	処方5	処方6	処方7	処方8
化合物 (1b) (化合物 (1b-1))	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
HPMCAS-HF1	199.3	199.3	199.3	199.3
クエン酸トリエチル	19.9	19.9	19.9	19.9
HPC-L	3.0	2.0	2.0	2.0
部分アルファ化デンプン (PC-10)	—	10.0	—	—
モノステアリン酸グリセリン	—	—	10.0	—
PEG6000	—	—	—	10.0
Total	303.0	312.0	312.0	312.0

10

【 0 0 8 0 】

【表 4】

処方	処方5	処方6	処方7	処方8
製剤の回収率	×	○	○	○

【 0 0 8 1 】

< 試験結果 >

回収率が良かった処方は、部分アルファ化デンプン、モノステアリン酸グリセリン又は P E G 6 0 0 0 を添加した処方 6 ~ 8 であった。しかし、図 2 に示す通り、部分アルファ化デンプンを添加した処方 6 では、処方 5、処方 7 及び 8 と比較して酸性液中での薬物溶出速度が速かった。

20

【 0 0 8 2 】

(実施例 3)

表 5 に示す処方 9 及び 10 につき、実施例 1 と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を 14 号及び 18 号の篩で篩過し、18 号篩上 14 号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤をガラス瓶に入れて密閉し、40、50 又は 60 で 1 日間又は 1 週間保存した。調製直後の製剤と保存後の製剤について中性溶液での溶出試験を行い、その結果を図 3 及び 4 に示した。

【 0 0 8 3 】

30

【表 5】

	処方量 (mg)	
	処方9	処方10
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	74.6	74.6
HPMCAS-HF1	74.6	74.6
クエン酸トリエチル	22.4	22.4
HPC-L	2.0	2.0
モノステアリン酸グリセリン	10.0	—
PEG6000	—	10.0
Total	220.0	220.0

40

【 0 0 8 4 】

< 試験結果 >

図 3 に示す通り、モノステアリン酸グリセリンを添加した処方 9 は、40 又は 50 で 1 日保存することにより薬物溶出が遅延した。また、60 で 1 日間保存することにより溶出挙動が速くなった。一方、図 4 に示す通り、P E G 6 0 0 0 を添加した処方 10 は、40、50 又は 60 で 1 週間保存後も溶出挙動の変化はほとんど認められなかった。

【 0 0 8 5 】

50

(実施例 4)

表 3 に示した処方 7 及び処方 8 について、得られた製剤をガラス瓶に入れて密閉し、50 で 3 日間保存した。調製直後の製剤と保存後の製剤について中性溶液での溶出試験を行った。その結果、モノステアリン酸グリセリンを添加した処方 7 は、50 で 3 日間保存することにより薬物溶出が遅延し、PEG 6000 を添加した処方 8 は、50 で 3 日間保存後も、溶出挙動の変化はほとんど認められなかった。

【 0 0 8 6 】

(実施例 5)

表 6 に示す処方 11 につき、実施例 1 と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を 14 号及び 30 号の篩で篩下し、30 号篩上 14 号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤について、中性溶液中での溶出試験を行い、その結果を図 5 に示した。

【 0 0 8 7 】

【表 6】

	処方量 (mg)
	処方11
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	14.9
HPMCAS-HF1	134.3
クエン酸トリエチル	22.4
HPC-L	2.0
PEG6000	10.0
Total	220.0

【 0 0 8 8 】

< 試験結果 >

図 5 に示すように中性溶液において持続的な薬物溶出挙動が得られた。

【 0 0 8 9 】

(実施例 6)

表 7 に示す処方 12 につき、実施例 1 と同様に造粒物を調製し(ただし押出し造粒のスクリーン径は 1.2 mm φ)、得られた造粒物を 12 号及び 18 号の篩で篩下し、18 号篩上 12 号下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤について、中性溶液中での溶出試験を行い、その結果を図 6 に示した。

【 0 0 9 0 】

【表 7】

	処方量 (mg)
	処方12
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	74.6
HPMCAS-HF1	74.6
クエン酸トリエチル	14.9
フマル酸	20.0
HPC-L	2.0
PEG6000	10.0
Total	232.5

【 0 0 9 1 】

< 試験結果 >

図 6 に示すように中性溶液において持続的な薬物溶出挙動が得られた。

【 0 0 9 2 】

(実施例 7)

10

20

30

40

50

表 8 に示す処方 13 及び 14 につき、実施例 1 と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を 14 号及び 30 号の篩で篩過し、30 号篩上 14 号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに充填した。

【 0 0 9 3 】

【表 8】

	処方量 (mg)	
	処方13	処方14
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	14.9	—
HPMCAS-HF1	59.7	—
HPMCAS-HF2	74.6	149.2
クエン酸トリエチル	22.4	22.4
HPC-L	2.0	2.0
PEG6000	10.0	10.0
Total	220.0	220.0

10

【 0 0 9 4 】

< 試験結果 >

これらのカプセルをヒトに投与した結果、同一薬物量の化合物 (1a) を水に溶解させた製剤と比較し、 C_{max} 低減及び 24 時間後の血中濃度の増大を示し、徐放製剤として

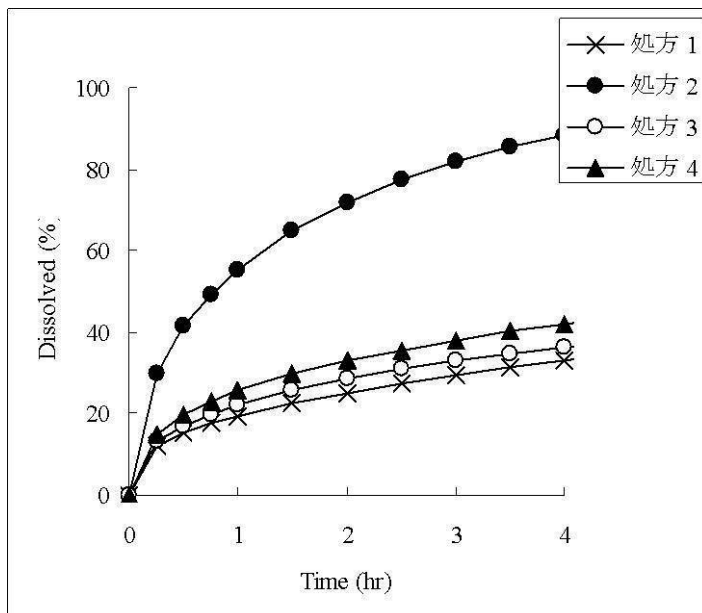
20

【産業上の利用可能性】

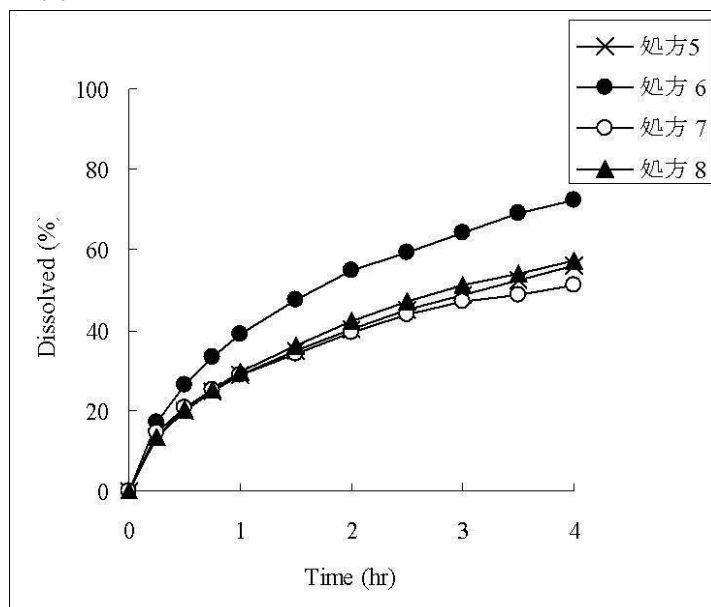
【 0 0 9 5 】

本願発明は、化合物 (1) などの薬理上活性な薬物を含有する、経口投与用徐放性マトリックス粒状製剤の製造に利用することができる。

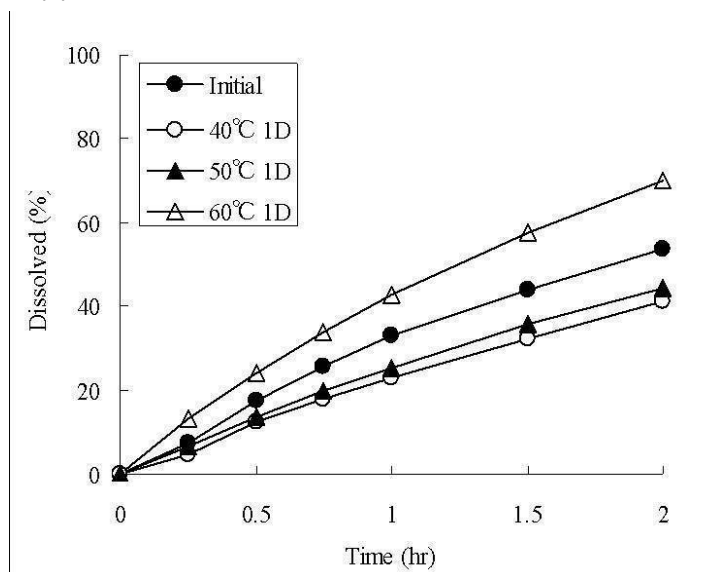
【図 1】



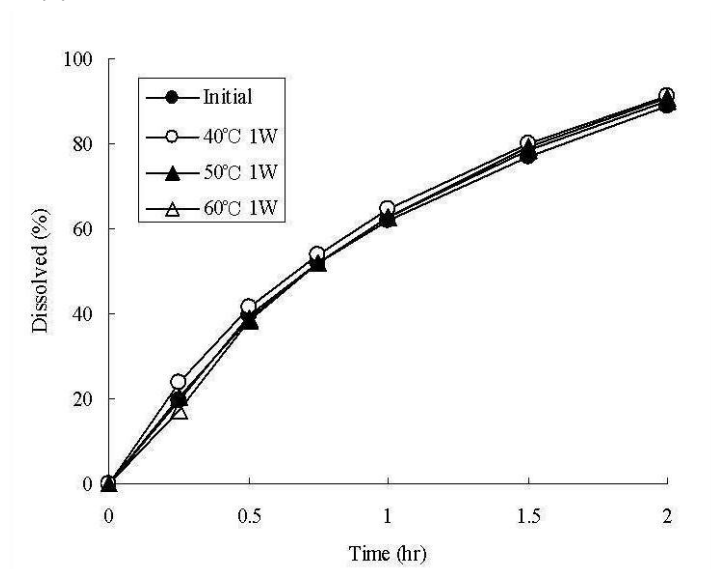
【 図 2 】



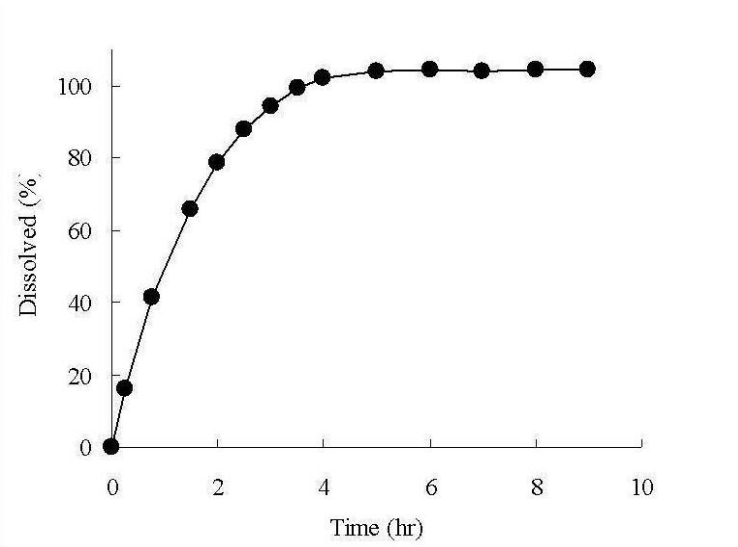
【 図 3 】



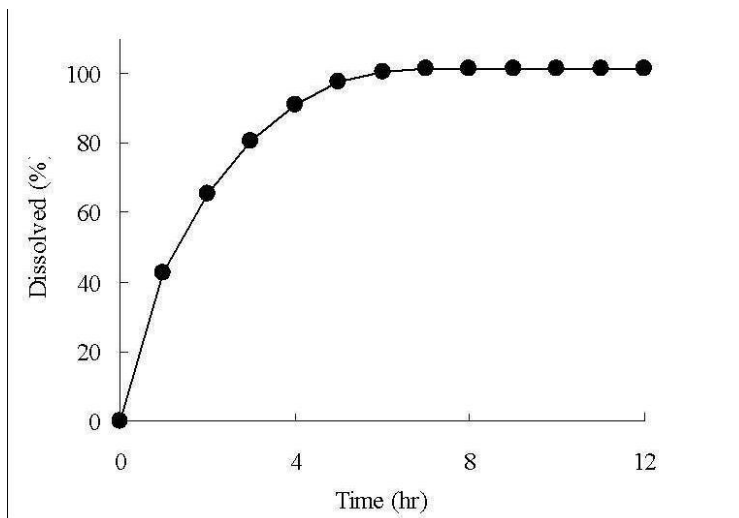
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 31/403 (2006.01)		A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 7/02 (2006.01)		A 6 1 P 7/02

(74)代理人 100119622
弁理士 金原 玲子

(72)発明者 金丸 太郎
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内

(72)発明者 田尻 慎一郎
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内

審査官 牧野 晃久

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 0 6 1 6 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 1 9 2 0 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 0 7 8 1 (W O , A 1)
特表 2 0 0 1 - 5 2 2 7 9 4 (J P , A)
国際公開第 0 3 / 0 0 0 6 5 7 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 8 7 1 5 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 8 / 1 2 9 8 4 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)