

(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
2014 年 10 月 30 日(30.10.2014)



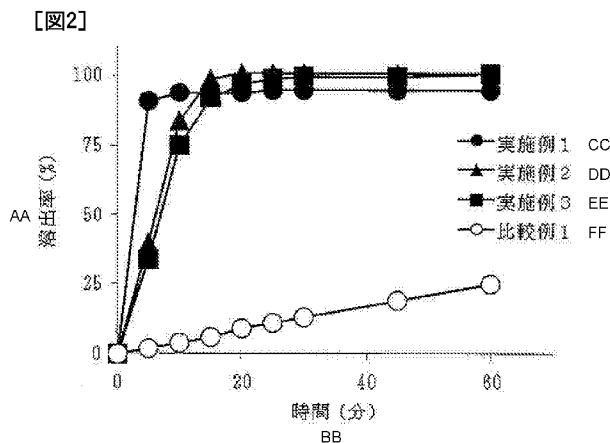
(10) 国際公開番号
WO 2014/174847 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/002309
- (22) 国際出願日: 2014 年 4 月 24 日(24.04.2014)
- (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 2013-092169 2013 年 4 月 25 日(25.04.2013) JP
- (71) 出願人: 杏林製薬株式会社(KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 内田 浩(UCHIDA, Hiroshi); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社開発研究所内 Tochigi (JP). 花田 真隆(HANADA, Masataka); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社開発研究所内 Tochigi (JP). 宮崎 義一(MIYAZAKI, Yoshikazu); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社開発研究所内 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 水野 勝文, 外(MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 2 番 3 号 丸の内仲通りビル 7 2 1 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (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

[続葉有]

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 固形医薬組成物



AA... DISSOLUTION RATE
BB... TIME (MINUTES)
CC... EXAMPLE 1
DD... EXAMPLE 2
EE... EXAMPLE 3
FF... COMPARATIVE EXAMPLE 1

(57) Abstract: [Problem] To provide a novel solid pharmaceutical composition which contains a medically active component and which can suppress delays in the release of said component due to gelling. [Solution] This solid pharmaceutical composition contains a compound represented by general formula (1), or a salt thereof, a cellulosic excipient, and a salting-out agent.

(57) 要約: 【課題】含有される医薬有効成分のゲル化による放出遅延を抑制できる新規な医薬組成物を提供する。【解決手段】一般式(1)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、及び塩析剤を含有する固形医薬組成物。

WO 2014/174847 A1

WO 2014/174847 A1



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

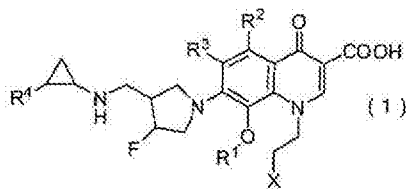
明 細 書

発明の名称： 固形医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、一般式（１）で表される化合物またはその塩を含む固形医薬組成物に関する。

[0002] [化1]



[0003] 式（１）中、 R^1 はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で１または２以上置換されていてもよい炭素数１から３のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数１から３のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、 R^3 は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子またはフッ素原子を示し、 X はハロゲン原子を示す。

背景技術

[0004] 医薬有効成分の中には、一定の条件に賦されるとゲル化するものが知られている（特許文献１～７、非特許文献１～２）。通常、固形製剤を経口投与すると、胃腸管内で速やかに崩壊し、医薬有効成分が溶出して体内に吸収される。しかしながら、ゲル化する医薬有効成分を含有する固形製剤を投与した場合には、医薬有効成分のゲル化により、固形製剤の崩壊遅延がおき、医薬有効成分の溶出が遅れるという問題が生じていた。

[0005] ゲル化による崩壊遅延を改善する従来技術としては、シクロデキストリンを添加し、ゲル形成を抑制またはゲル層の水透過性を確保する方法（非特許文献１～２）、崩壊剤を添加する方法（非特許文献１）、ケイ酸類を加える方法（特許文献１～３）、薬物を微小化しキャリアに吸着させる方法（特許文献４）、フィルム被膜を迅速に破壊させ、ゲル化が生じる前に薬物含有芯を崩壊させる方法（特許文献５）、酸または塩基性添加剤を使用する方法（

特許文献6)、薬物をポリマー中に分散させる等の、分子分散の形態をとらせる方法(特許文献7)が知られている。

[0006] 一方、キノロンカルボン酸抗菌剤を含有する製剤において、主薬が安定化された製剤として、酸性添加物を加えた経口組成物(特許文献8)や、同じく酸性添加物を加えた注射用製剤(特許文献9～10)が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1: 特開2006-298811号公報
特許文献2: 国際公開第2006/030826号
特許文献3: 特表2002-505290号
特許文献4: 特表2004-522782号
特許文献5: 特開昭62-123118号公報
特許文献6: 国際公開第2006/059716号
特許文献7: 特表2002-530338号
特許文献8: 特開2004-339198号公報
特許文献9: 特表2004-509921号
特許文献10: 国際公開第2006/004028号

非特許文献

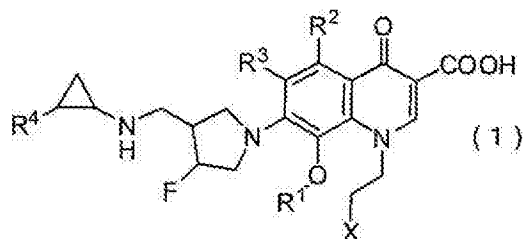
[0008] 非特許文献1: 薬剤学 Vol. 55, No. 3 (1995), 175-182.
非特許文献2: Pharm Tech Japan, vol. 17, No4 (2001) 87-100 (619-632).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、含有される一般式(1)で表される化合物(以下式(1)化合物)またはその塩のゲル化による当該式(1)化合物またはその塩の放出遅延を抑制可能な新規な医薬組成物を提供する。

[0010] [化2]



[0011] 式(1)中、 R^1 はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、 R^3 は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子またはフッ素原子を示し、 X はハロゲン原子を示す。

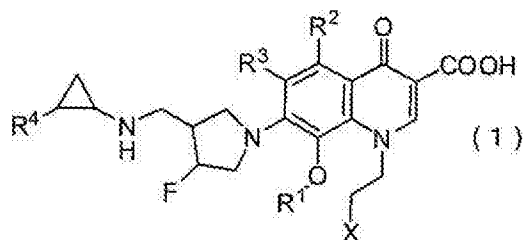
課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、式(1)化合物またはその塩を含有する固形組成物において、セルロース系賦形剤、及び塩析剤を含有する組成物とすることにより、式(1)化合物またはその塩の溶出性が向上することを見出し、本発明を完成させた。

[0013] 本発明の要旨は以下の通りである。

〔1〕一般式(1)：

[化3]



(式中、 R^1 はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、 R^3 は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子またはフッ素原子を示し、 X はハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩、セルロース

系賦形剤、及び塩析剤を含有する固形医薬組成物。

〔２〕 pHが3.5以下である酸性物質をさらに含有する〔１〕に記載の固形医薬組成物。

〔３〕 前記酸性物質の20℃における水への溶解度が10%未満である、〔２〕に記載の固形医薬組成物。

〔４〕 前記20℃における水への溶解度が10%未満の酸性物質として、アルギン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、コハク酸、メタクリル酸コポリマー、及びフマル酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する〔３〕に記載の固形医薬組成物。

〔５〕 前記酸性物質の20℃における水への溶解度が10%以上である、〔２〕に記載の固形医薬組成物。

〔６〕 前記20℃における水への溶解度が10%以上の酸性物質として、グルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸及びリンゴ酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する、〔５〕に記載の固形医薬組成物。

〔７〕 前記20℃における水への溶解度が10%以上の酸性物質が、前記塩析剤とは異なる化合物であり、当該酸性物質の割合が、前記一般式（１）で表される化合物またはその塩1質量部に対して、0.001質量部以上0.05質量部以下である、〔５〕または〔６〕に記載の固形医薬組成物。

〔８〕 前記塩析剤として、有機酸塩、無機塩、およびアミノ酸の塩からなる群から選択される1種または2種以上の化合物を含有する〔１〕乃至〔７〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔９〕 前記塩析剤として、クエン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、リン酸塩、炭酸塩、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム、及びグルタミン酸塩からなる群から選択される1種または2種以上の化合物を含有する〔１〕乃至〔７〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔１０〕 前記塩析剤として、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリ

ウム、クエン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二カリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸アンモニウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム、L-グルタミン酸塩酸塩、及びグルタミン酸ナトリウムからなる群から選択される1種または2種以上の化合物を含有する〔1〕乃至〔7〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔11〕前記塩析剤として、有機酸塩を含有する〔1〕乃至〔7〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔12〕前記塩析剤として、クエン酸塩を含有する〔1〕乃至〔7〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔13〕前記塩析剤として、クエン酸二水素ナトリウムを含有する〔1〕乃至〔7〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔14〕前記塩析剤としてクエン酸二水素ナトリウムを、前記酸性物質としてグルタミン酸塩酸塩を含有し、グルタミン酸塩酸塩の割合が、クエン酸二水素ナトリウム1質量部に対し0.02質量部以上0.20質量部以下である〔2〕または〔5〕乃至〔7〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔15〕前記塩析剤且つ前記酸性物質である化合物として、グルタミン酸塩酸塩を含有する〔2〕に記載の固形医薬組成物。

〔16〕前記一般式（1）で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、及び前記塩析剤を混合し、得られた混合物を乾式造粒法により造粒することを含む方法により得られる、〔1〕乃至〔15〕に記載の固形医薬組成物。

〔17〕前記セルロース系賦形剤として、結晶セルロースを含有する〔1〕乃至〔16〕のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

〔１８〕前記一般式（１）で表される化合物の塩として、塩酸塩を含有する〔１〕乃至〔１７〕のいずれか１項に記載の固形医薬組成物。

〔１９〕前記酸性物質が水難溶性の酸性物質である、〔２〕に記載の固形医薬組成物。

〔２０〕前記水難溶性の酸性物質として、アルギン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、メタクリル酸コポリマーＬ及びフマル酸からなる群より選ばれる１種または２種以上の化合物を含有する〔１９〕に記載の固形医薬組成物。

〔２１〕前記酸性物質が水溶性の酸性物質である、〔２〕に記載の固形医薬組成物。

〔２２〕前記水溶性の酸性物質として、グルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸及びリンゴ酸からなる群より選ばれる１種または２種以上の化合物を含有する、〔２１〕に記載の固形医薬組成物。

〔２３〕前記水溶性の酸性物質が前記塩析剤とは異なる化合物であり、当該水溶性の酸性物質の割合が、前記一般式（１）で表される化合物またはその塩１質量部に対して、０．００１質量部以上０．０５質量部以下である、〔２１〕または〔２２〕に記載の固形医薬組成物。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、式（１）化合物またはその塩を含有する固形医薬組成物における、ゲル化による当該式（１）化合物またはその塩の放出遅延を抑制可能な新規な医薬組成物を提供することが可能である。

図面の簡単な説明

[0015] [図１] 7－〔（３Ｓ，４Ｓ）－３－｛（シクロプロピルアミノ）メチル｝－４－フルオロピロリジン－１－イル〕－６－フルオロ－１－（２－フルオロエチル）－８－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸塩酸塩Ａ形結晶の粉末Ｘ線回折パターンである。

[図２] 実施例１～３及び比較例１で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：第一液）。

[図3]実施例4～6で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：第一液）。

[図4]実施例4～6で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：水）。

[図5]実施例4～6で得られた錠剤を加速・開栓条件で保存した後の溶出試験の結果である（溶出液：第一液）。

[図6]実施例4～6で得られた錠剤を加速・密栓条件で保存した後の溶出試験の結果である（溶出液：第一液）。

[図7]実施例8～9で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：水）

[図8]実施例6、11、12及び比較例1で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：第一液）。

[図9]実施例13～15で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：水）。

[図10]実施例8、9、16～19で得られた製造直後の錠剤の溶出試験の結果である（溶出液：水）。

発明を実施するための形態

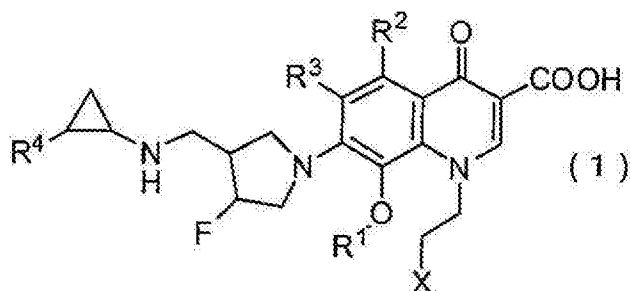
[0016] 以下、本発明の実施形態の1つについて詳細に説明する。

本実施形態は、一般式（1）で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、塩析剤を含有する固形医薬組成物に関する。なお、本実施形態において、塩析剤は、後述するpH3.5以下の酸性物質としても作用する化合物であってもよい。例えば、pH3.5以下である酸性物質として、塩析剤と同一の化合物が含有されるようにすることもできる。

本明細書において、固形医薬組成物とは、固体である含有成分により構成される医薬組成物をいう。

[0017]

[化4]



[0018] 式(1)中、 R^1 は炭素数1から3のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、 R^3 は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子またはフッ素原子を示し、 X はハロゲン原子を示す。 R^1 として表される炭素数1から3のアルキル基は、ハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基により1または2以上置換されていてもよい。

本明細書中に記載されている「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。一般式(1)において、ハロゲン原子は、フッ素原子が好ましい。本明細書中に記載されている「炭素数1から3のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基または2-プロピル基を示す。

本実施形態の固形医薬組成物に含有される式(1)化合物またはその塩は、例えば国際公開第2005/026147号パンフレットに記載の方法により製造することができる。本実施形態の固形医薬組成物に含有される式(1)化合物として、7-[3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸が好ましく、さらに好ましくは7-[(3S,4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸である。

[0019] 本実施形態の固形医薬組成物においては、水への溶解度の向上という点で

、式（１）化合物の塩が含有されることが好ましい。

本実施形態の組成物に含有され得る式（１）化合物の塩としては薬理学的に許容される塩である限り、特に限定されない。式（１）化合物の塩として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸等の有機酸との塩、またはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セシウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の金属との塩が挙げられる。このうち、化合物の安定性の観点から、特に好ましくは塩酸塩が挙げられる。式（１）化合物の塩酸塩は、遊離型の式（１）化合物や他の式（１）化合物の塩と比較して光照射による当該化合物の分解が進みにくく、加速試験条件下保存した場合にも化学的な分解が少ない点で、優れている。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る式（１）化合物の塩として、より好ましくは 7- [3- { (シクロプロピルアミノ) メチル } -4-フルオロピロリジン-1-イル] -6-フルオロ-1- (2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩であり、さらにより好ましくは 7- [(3S, 4S) -3- { (シクロプロピルアミノ) メチル } -4-フルオロピロリジン-1-イル] -6-フルオロ-1- (2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩である。

[0020] なお、7- [(3S, 4S) -3- { (シクロプロピルアミノ) メチル } -4-フルオロピロリジン-1-イル] -6-フルオロ-1- (2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の中でも、回折角を 2θ として 10.8、12.9、及び 24.7 度（それぞれ ± 0.2 度）で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターンを有する結晶（A 形結晶）はゲル化しやすい。そのため、当該 A 形結晶が固形医薬組成物に含有される場合、本実施形態に係る技術を使用するの

が有用である。A形結晶の粉末X線回折パターンを、図1に示す。A形結晶は、例えば国際公開第2013/069297号に記載されている方法により製造することができる。

[0021] 式(1)化合物またはその塩の好ましい含有量としては、固形医薬組成物全体質量中10質量%以上70質量%以下が挙げられる。さらに好ましくは20質量%以上60質量%以下、特に好ましくは30質量%以上50質量%以下、より一層好ましくは35質量%以上45質量%以下が挙げられる。

なお、本実施形態の固形医薬組成物が錠剤である場合、「固形医薬組成物全体質量」とは素錠全体の質量を意味する。また、本明細書において「素錠」とは、原料を打錠したものであり、コーティングを施す前の錠剤を意味する。

[0022] 本実施形態の固形医薬組成物においては、式(1)化合物またはその塩とともに、セルロース系賦形剤と塩析剤とが含有される。

本明細書中に記載されている「セルロース系賦形剤」とは、セルロースまたはその誘導体を構成成分とする賦形剤である。セルロース系賦形剤として、例えば結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのうち1種または2種以上が本実施形態の固形医薬組成物に含有される。このうち、本実施形態の固形医薬組成物に含有されるセルロース系賦形剤として、錠剤に成形した際に高い硬度が出せるという点で、結晶セルロースが好ましい。セルロース系賦形剤の含有量としては、固形医薬組成物全体質量中10質量%以上70質量%以下が挙げられる。さらに好ましくは20質量%以上60質量%以下、特に好ましくは25質量%以上50質量%以下、より一層好ましくは30質量%以上40質量%以下が挙げられる。

[0023] 本明細書中に記載されている「塩析剤」とは、塩析作用を示す塩を意味する。本明細書に記載されている「塩析作用」とは、式(1)化合物が水に接して、粘度の高いゲル状物を形成するのを防ぐ作用である。塩析剤が、式(

1) 化合物と水の間に生じる水和を不安定化することによって生じる作用と考えられる。

[0024] 本実施形態の固形医薬組成物に含有される「塩析剤」の例として、有機酸塩、無機塩またはアミノ酸の塩が挙げられる。

有機酸塩として、例えば、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム若しくはクエン酸ナトリウム等のクエン酸塩、コハク酸二ナトリウム等のコハク酸塩、または酢酸カルシウム若しくは酢酸ナトリウム等の酢酸塩が挙げられる。

無機塩として、例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二カリウム、ポリリン酸ナトリウム若しくはピロリン酸ナトリウム等のリン酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム若しくは炭酸アンモニウム等の炭酸塩、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、または水酸化ナトリウムが挙げられる。

アミノ酸の塩として、例えば、L-グルタミン酸塩酸塩若しくはグルタミン酸ナトリウム等のグルタミン酸塩、が挙げられる。

本実施形態の固形医薬組成物においては、例えばこれらのうち1種または2種以上の化合物が塩析剤として含有されるようにしてもよい。本実施形態の固形医薬組成物に含有される塩析剤として、好ましくは有機酸塩が挙げられ、特に好ましくはクエン酸塩が挙げられ、より一層好ましくはクエン酸二水素ナトリウムが挙げられる。

[0025] 式(1)化合物またはその塩のゲル化を抑制し、溶出率を改善するという点から、本実施形態の固形医薬組成物において、塩析剤(塩析剤として作用する2種類以上の化合物が含有される場合はその総量)は、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、0.05質量部以上0.50質量部以下含有されることが好ましい。また、本実施形態の医薬組成物において、塩析剤は、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、より好ましくは0.05質量

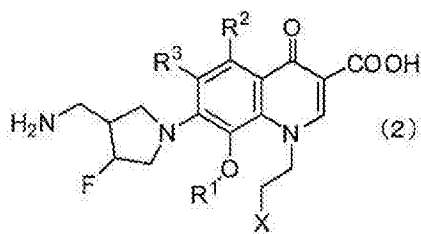
部以上0.40質量部以下、さらに好ましくは0.10質量部以上0.30質量部以下、より一層好ましくは0.15質量部以上0.25質量部以下含有される。

[0026] 本実施形態の固形医薬組成物は、式(1)化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、塩析剤とともに他の成分を含むようにしてもよく、例えばpHが3.5以下である酸性物質を含むようにしてもよい。

なお、塩析剤の中には、グルタミン酸塩酸塩等の、塩析剤であるとともに、pHが3.5以下である酸性物質ともいえる化合物がある。本実施形態の固形医薬組成物に含有されるpHが3.5以下である酸性物質は塩析剤として作用する化合物であってもよく、例えば塩析剤とpHが3.5以下である酸性物質とは同一の化合物であってもよい。また、本実施形態の固形医薬組成物は、このようなpHが3.5以下である化合物が塩析剤として含有される場合にも、pHが3.5以下の酸性物質である他の化合物を含有するようにしてもよい。

式(1)化合物またはその塩は、例えばその製造工程において加圧されることにより分解され、以下の式(2)で表される化合物等が生じる。pHが3.5以下である酸性物質を含むことにより、当該式(1)化合物またはその塩の分解を抑制することができる。

[0027] [化5]



[0028] 式(2)中、R¹、R²、R³及びXは、上記定義と同じである。

[0029] 本実施形態の固形医薬組成物は、pHが3.5以下である酸性物質として、20℃における水への溶解度が10%未満の酸性物質、20℃における水への溶解度が10%以上の酸性物質、またはその両方が含有され得る。

本明細書中に記載されている「酸性物質」とは、水に溶解した際に、水素

イオンを発生させる物質である。本明細書中に記載されている「pH」とは、対象物質を50mg秤量し、水1950 μ Lに溶解または懸濁させた液（2.5%濃度）のpHをpHメーターで測定した値である。

本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る20℃における水への溶解度が10%未満であり、pHが3.5以下である酸性物質として、例えばアルギン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、コハク酸、メタクリル酸コポリマーLまたはフマル酸などが挙げられる。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る20℃における水への溶解度が10%未満であり、pHが3.5以下の水難溶性の酸性物質として、好ましくは、アルギン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、コハク酸またはメタクリル酸コポリマーLが挙げられ、特に好ましくはアルギン酸が挙げられる。

本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る20℃における水への溶解度が10%以上であり、pHが3.5以下の酸性物質として、例えばグルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸が挙げられる。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る20℃における水への溶解度が10%以上であり、pHが3.5以下の酸性物質として、好ましくは、グルタミン酸塩酸塩、酒石酸、またはクエン酸が挙げられ、特に好ましくはグルタミン酸塩酸塩が挙げられる。

[0030] 式(1)化合物またはその塩の分解を抑制するという点から、本実施形態の固形医薬組成物において、pHが3.5以下である酸性物質（2種類以上のpHが3.5以下である酸性物質が含有される場合はその総量）は、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、0.001質量部以上含有されることが好ましい。本実施形態の固形医薬組成物において、酸性物質の割合は、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、より好ましくは0.001質量部以上0.30質量部以下、さらに好ましくは、0.001質量部以上0.10質量部以下が挙げられる。

20℃における水への溶解度が10%以上であり、pHが3.5以下である酸性物質（この場合、当該酸性物質は塩析剤とは異なる化合物である）が含

有される場合、当該酸性物質の割合は、溶出率が低下しにくいという点から、特に好ましくは0.001質量部以上0.05質量部以下が挙げられる。

[0031] また、上述のとおり、本実施形態の固形医薬組成物においては、pHが3.5以下の酸性物質として含有される化合物が塩析剤としても作用する場合がある。このような塩析剤且つpHが3.5以下の酸性物質である化合物としては、例えばグルタミン酸塩酸塩などが挙げられ、本実施形態の固形医薬組成物においてはこれら化合物のうち1種または2種以上が含有されるようにしてもよい。この場合、式(1)化合物またはその塩の分解抑制及び溶出性の改善の点から、当該塩析剤且つpHが3.5以下の酸性物質の割合は、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、0.15質量部以上0.25質量部以下、より好ましくは0.15質量部以上0.21質量部以下とすることが挙げられる。

また、本実施形態の固形医薬組成物において、塩析剤としてクエン酸二水素ナトリウムを含有し、さらにpH3.5以下の酸性物質としてグルタミン酸塩酸塩を含有する場合、グルタミン酸塩酸塩の割合が、クエン酸二水素ナトリウム1質量部に対し、0.01質量部以上、より好ましくは0.01質量部以上0.5質量部以下、さらに好ましくは0.02質量部以上0.20質量部以下であることが挙げられる。

さらに、本実施形態の固形医薬組成物の剤形が錠剤である場合に、pH3.5以下である酸性物質の好ましい含有量を素錠の全体質量を基準に考えると、酸性物質(2種類以上のpHが3.5以下である酸性物質が含有される場合はその総量)の割合は、素錠の全体質量中0.1質量%以上10質量%以下、さらに好ましくは、0.1質量%以上5質量%以下が挙げられる。20℃における水への溶解度が10%以上であり、pHが3.5以下である酸性物質が含有される場合、溶出率が低下しにくいという点から、当該酸性物質の割合は、特に好ましくは0.2質量%以上2質量%以下が挙げられる。

[0032] 本明細書において、「水への溶解度」とは、水100gに対し溶質が溶解する質量(g)に基づき、以下の式(A)を用いた計算によって得られる値

をいう。

[0033]

$$MW = \{C / (100 + C)\} \times 100 \quad (A)$$

[0034] 式 (A) 中、MWは水への溶解度 (%) を、Cは水 100 g に対し溶質が溶解する質量 (g) を示す。

[0035] また、本実施形態の固形医薬組成物において、上述の pH が 3.5 以下である酸性物質として、水難溶性の酸性物質、水溶性の酸性物質、またはその両方が含有されるようにすることもできる。

本明細書中に記載されている「水難溶性の酸性物質」とは、水にやや溶けにくい酸性物質、水に溶けにくい酸性物質、水に極めて溶けにくい酸性物質、または水にほとんど溶けない酸性物質を意味する。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る pH が 3.5 以下の水難溶性の酸性物質として、例えばアルギン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、メタクリル酸コポリマーまたはフマル酸などが挙げられる。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る pH が 3.5 以下の水難溶性の酸性物質として、好ましくは、アルギン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、またはメタクリル酸コポリマーが挙げられ、特に好ましくはアルギン酸が挙げられる。

本明細書中に記載されている「水溶性の酸性物質」とは水にやや溶けやすい酸性物質、水に溶けやすい酸性物質、または水に極めて溶けやすい酸性物質を意味する。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る pH が 3.5 以下の水溶性の酸性物質として、例えばグルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸が挙げられる。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る pH が 3.5 以下の水溶性の酸性物質として、好ましくは、グルタミン酸塩酸塩酒石酸、またはクエン酸が挙げられ、特に好ましくはグルタミン酸塩酸塩が挙げられる。

なお、pH が 3.5 以下である水溶性の酸性物質(この場合、当該酸性物質は塩析剤とは異なる化合物である)が含有される場合、当該酸性物質の割合は

、溶出率が低下しにくいという点から、式（１）化合物またはその塩１質量部に対し、特に好ましくは０．００１質量部以上０．０５質量部以下が挙げられる。

本願明細書において溶解性を示す用語は、別に規定するものの以外は、第１６改正日本薬局方通則に拠る。すなわち、化合物を粉末とした後、溶媒中に入れ、 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で５分ごとに強く３０秒間振り混ぜるとき、３０分以内に溶ける度合いを、溶質１ｇまたは１ｍＬを溶かすに要する溶媒量で表したものをいう。各用語の意味は、表１に記載の通りである。例えば、「水に溶けやすい」とは、溶質１ｇまたは１ｍＬを溶かすに要する水の量が、１ｍＬ以上１０ｍＬ未満であること、「水に極めて溶けやすい」とは、溶質１ｇまたは１ｍＬを溶かすに要する水の量が、１ｍＬ未満であることを意味する。

[0036] [表１]

用語	溶質 1g 又は 1mL を 溶かすに要する溶媒量	
極めて溶けやすい		1mL 未満
溶けやすい	1mL 以上	10mL 未満
やや溶けやすい	10mL 以上	30mL 未満
やや溶けにくい	30mL 以上	100mL 未満
溶けにくい	100mL 以上	1000mL 未満
極めて溶けにくい	1000mL 以上	10000mL 未満
ほとんど溶けない		10000mL 以上

[0037] 本実施形態の固形医薬組成物は例えば経口用組成物とすることが挙げられる。具体的には、本実施形態の固形医薬組成物は、錠剤、顆粒剤（細粒剤）、カプセル剤、散剤などの経口用固形製剤とすることができ、好ましくは錠剤とすることができる。

[0038] 本実施形態の固形医薬組成物は、剤形に応じた通常の方法に従って製造することができ、製造方法は当業者が適宜選択することができる。

ここで、本実施形態の固形医薬組成物が造粒される工程を経て製造される

場合、当該造粒は乾式造粒法により行われることが好ましい。本明細書中に記載されている「乾式造粒法」とは、原料粉体を圧縮成形した後に適当な大きさの粒子に破碎分級する方法である。乾式造粒法は、水を使用せずに造粒が可能のため、水の影響による式（１）化合物またはその塩のゲル化を抑制することができる。

以下に本実施形態の固形医薬組成物を錠剤として製造する場合の製造方法の一例を示して、本実施形態の固形医薬組成物の内容を更に詳細に説明するが、これらにより本発明の範囲を限定するものではない。以下の一般的製造方法と題した製造方法の一例についての説明においては、式（１）化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、塩析剤を配合する場合と、さらに pH が 3.5 以下の酸性物質を配合する場合を例示している。

[0039] （一般的製造方法）

1. 以下に示す A、B、及び C を混合する。なお、A、B、C 成分に加えて D 成分が混合されるようにしてもよい。また、D 成分は C 成分と同一化合物であってもよい。混合により得られた粉末には、さらにステアリン酸、ステアリン酸塩（アルミニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属塩）、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤を加えてもよい。

A 成分：式（１）で表される化合物またはその塩

B 成分：結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上のセルロース系賦形剤

C 成分：クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム若しくはクエン酸ナトリウム等のクエン酸塩、コハク酸二ナトリウム等のコハク酸塩、酢酸カルシウム若しくは酢酸ナトリウム等の酢酸塩、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二カリウム、ポリリン酸ナトリウム若しくはピロリン酸ナトリウム等のリン酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸水素カリウム若しくは炭酸アンモニウム等の炭酸塩、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム及びグルタミン酸塩酸塩若しくはグルタミン酸ナトリウム等のグルタミン酸塩、からなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上の塩析剤

D 成分：アルギン酸等の酸性多糖類、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸等のアミノ多価カルボン酸、アジピン酸若しくはコハク酸等の飽和多価カルボン酸、フマル酸等の不飽和多価カルボン酸、グルタミン酸塩酸塩等のアミノ多価カルボン酸の無機酸塩、酒石酸、クエン酸若しくはリンゴ酸等のヒドロキシ多価カルボン酸、及びメタクリル酸コポリマー L 等の高分子多価カルボン酸からなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上の pH が 3.5 以下の酸性物質

[0040] 2. 例えば乾式造粒法に基づき造粒を行う。具体的には、得られた混合物を、ローラーコンパクターまたは打錠機（スラッグマシン）等の圧縮成形機で圧縮成形した後、ロールグラニュレーターまたは篩等の整粒装置を用いて粉碎、整粒し、造粒物を得る。得られた造粒物には、さらに、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系賦形剤を添加することもできるし、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤を添加することもできる。さらに、ステアリン酸、ステアリン酸塩（アルミニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属塩）、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤を得られた造粒物に添加することもできる。

[0041] 3. 得られた造粒物または造粒物と添加剤の混合物を、打錠機を用いて打

錠することにより、錠剤（素錠）を得る。打錠後、得られた素錠を、ヒプロメロースやコリコート I R 等のコーティング剤を用いて被覆してもよい。

実施例

[0042] 以下に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によって本発明の範囲を限定するものではない。

[0043] 以下の実施例において、NMRスペクトルは、日本電子 JNM-EX400 型核磁気共鳴装置を使用し、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を使用して測定した。MS スペクトルは日本電子 JMS-T100LP 型及び JMS-SX102A 型質量分析計で測定した。元素分析はヤナコ分析 CHN CORDER MT-6 元素分析装置で行った。

[0044] (参考例 1)

ビス (アセタト- O) - [6, 7-ジフルオロ-1- (2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラト- O^3 , O^4] ボロン

窒素雰囲気下、無水酢酸 21.4 L (225 mol) に、ホウ酸（触媒作成用）103 g (1.67 mol) を加え、70.0~76.9°C で 30 分間加熱撹拌した（撹拌速度 69.5 rpm）。内温 24.6°C まで冷却した後、1 回目のホウ酸 1.01 kg (16.3 mol) を加え、24.6~27.4°C で 30 分撹拌した。2 回目のホウ酸 1.01 kg (16.3 mol) を加え、24.7~27.5°C で 30 分撹拌した。3 回目のホウ酸 1.01 kg (16.3 mol) を加え、24.7~27.7°C で 30 分撹拌した。4 回目のホウ酸 1.01 kg (16.3 mol) を加え、25.4~29.4°C で 30 分撹拌した。さらに、50.0~56.9°C で 30 分撹拌し、ホウ酸トリアセテート調整液とした。当該調整液に、6, 7-ジフルオロ-1- (2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 5.50 kg (16.7 mol) を加え、得られた混液を 54.7~56.9°C で 3 時間撹拌した。当該混液を 30.0°C まで冷却し、室温で一夜放置した。混液

を58.6°Cまで加熱し析出した化合物を溶解させ、アセトン16.5 Lを混液に加え、反応液(a)とした。

窒素雰囲気下、常水193 L及びアンモニア水(28%)33.7 L(555 mol)の混合液を、-0.6°Cまで冷却した。当該混合液に、前述の反応液(a)を添加し、アセトン11.0 Lで洗い込んだ。15.0°Cまで冷却後、4.3~15.0°Cで1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、常水55.0 Lで洗浄し、湿潤粗結晶を14.1 kg得た。設定温度65.0°Cで約22時間減圧乾燥し、粗結晶を6.93 kg得た(収率96.7%)。

得られた粗結晶に、窒素雰囲気下、アセトン34.7 Lを加え、加熱溶解した(温水設定温度57.0°C)。加熱時、ジイソプロピルエーテル69.3 Lを晶析するまで滴下した(滴下量12.0 L)。晶析確認後、48.3~51.7°Cで15分攪拌し、残りのジイソプロピルエーテルを滴下し、45.8~49.7°Cで15分攪拌した。15°Cまで冷却後、6.5~15.0°Cで30分攪拌した。析出した結晶をろ取し、アセトン6.93 L及びジイソプロピルエーテル13.9 Lで洗浄し、湿潤結晶を7.41 kg得た。得られた湿潤結晶を設定温度65.0°Cで約20時間減圧乾燥し、ビス(アセタト-O)-[6,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラト-O³, O⁴]ボロンを6.47 kg得た(収率90.3%)。

元素分析(%): C₁₇H₁₅BF₃NO₈として

計算値: C, 47.58; H, 3.52; N, 3.26.

実測値: C, 47.41; H, 3.41; N, 3.20.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.04 (6H, s), 4.21 (3H, d, J=2.9 Hz), 4.88 (2H, dt, J=47.0, 4.4 Hz), 5.21 (2H, dt, J=24.9, 3.9 Hz), 8.17 (1H, t, J=8.8 Hz), 9.10 (1H, s).

ESI MS (positive) m/z: 430 (M+H)⁺.

[0045] (参考例2)

7-[(3S, 4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フル
オロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-
-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
塩酸塩の製造

窒素雰囲気下、(3R, 4S)-3-シクロプロピルアミノメチル-4-フル
オロピロリジン3.56kg(15.4mol)、トリエチルアミン11
.7L(84.2mol)及びジメチルスルホキシド30.0Lの混液を
、23.0~26.3°Cで15分撹拌した。当該混液に23.0~26.
3°Cでビス(アセタト-O)[6, 7-ジフルオロ-1-(2-フルオロ
エチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カ
ルボキシラト-O³, O⁴] ボロン6.00kg(14.0mol)を加え、
反応液とした。反応液を23.7~26.3°Cで2時間撹拌した。反応液
に酢酸エチル120Lを加え、さらに常水120Lを加えた後、水酸化ナト
リウム960g(2mol/Lとする量)及び常水12.0Lの溶液を加え
、5分間撹拌後、水層を分取した。水層に、酢酸エチル120Lを加え、5
分間撹拌後、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を合わせて、常水12
0Lを加え、5分間撹拌後、静置し、水層を廃棄した。酢酸エチル層を減圧
留去した。得られた残留物を、2-プロパノール60.0Lに溶解させ、室
温で一夜放置した。当該溶液に塩酸5.24L(62.9mol)及び常水
26.2L(2mol/Lとする量)の溶液を加え、28.2~30.0°
Cで30分撹拌した。外温55.0°Cで加熱し、溶解後(47.1°Cで
溶解確認)、冷却し晶析させた。39.9~41.0°Cで30分撹拌し、
冷却後(目安:20.0°Cまでは設定温度7.0°C、それ以下は-10
.0°C)、2.2~10.0°Cで1時間撹拌した。析出した結晶をろ取
、2-プロパノール60Lで洗浄し、7-{(3S, 4S)-3-[(シク
ロプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-
フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,

4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の湿潤粗結晶を9.57kg得た。

[0046] (参考例3)

7-[(3S, 4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩A形結晶(化合物1)の製造方法

7-{(3S, 4S)-3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の湿潤粗結晶9.57kgをエタノール60L、精製水10.8Lの混液に添加し、加熱溶解した。この溶解液を、フィルターを通すことによりろ過し、エタノール24.0L及び精製水1.20Lの混液で洗い込んだ。溶解を確認し、加熱したエタノール(99.5)96.0Lを71.2~72.6°Cで添加した。その溶解液を冷却し(温水設定温度60.0°C)晶析確認後(晶析温度61.5°C)、59.4~61.5°Cで30分撹拌した。段階的に冷却させ(50.0°Cまで温水設定温度40.0°C、40.0°Cまで温水設定温度30.0°C、30.0°Cまで温水設定温度20.0°C、20.0°Cまで設定温度7.0°C、15.0°Cまで設定温度-10.0°C、これ以降溜置き)、4.8~10.0°Cで1時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール30.0Lで洗浄し、7-[(3S, 4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の湿潤結晶を5.25kg得た。得られた湿潤結晶を設定温度50.0°Cで約13時間減圧乾燥し、化合物1を4.83kg得た(収率72.6%)。

国際公開第2013/069297号に基づく化合物1の粉末X線回折の

結果を図1に示す。図1から理解できるように4.9度、10.8度、12.9度、18.2度、21.7度、24.7度及び26.4度にピークが見られ、10.8度、12.9度、及び24.7度の特徴的なピークが確認できる。

元素分析値(%) : $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4HCl$ として

計算値 : C, 53.00 ; H, 5.30 ; N, 8.83.

実測値 : C, 53.04 ; H, 5.18 ; N, 8.83.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) : 0.77–0.81 (2H, m), 0.95–1.06 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.21–3.24 (1H, m), 3.35–3.39 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.65–3.78 (3H, m), 4.13 (1H, dd, $J=41.8, 13.1$ Hz), 4.64–4.97 (3H, m), 5.14 (1H, dd, $J=32.7, 15.6$ Hz), 5.50 (1H, d, $J=53.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.44 (2H, brs), 15.11 (1H, brs).

ESI MS (positive) m/z : 440 (M+H) $^+$.

[0047] (実施例1)

表2記載の処方に従い、ワンダーブレンダー(WB-1、大阪ケミカル社製)を用いて45秒間粉碎した化合物1と、L-グルタミン酸塩酸塩を、乳棒乳鉢で3分間混合した。得られた混合品及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にフマル酸ステアリルナトリウムを加え、ポリエチレン袋中で30秒間混合した。当該混合品を打錠機(HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵)を用いて質量200mgとなるように圧縮成形した後、手で粉碎し造粒物を得た。得られた造粒物のうち、850 μ m篩を通過し、106 μ m篩上に残った顆粒を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混

合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で30秒間混合した。当該混合品を打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、錠剤（素錠）を得た。

[0048]（実施例2）

表2記載の処方に従い、L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにクエン酸二水素ナトリウムを用いた以外は、実施例1と同様に操作を行った。

[0049]（実施例3）

表2記載の処方に従い、L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにクエン酸二ナトリウムを用いた以外は、実施例1と同様に操作を行った。

[0050]（比較例1）

表2記載の処方に従い、ワンダーブレンダー（WB-1、大阪ケミカル社製）を用いて45秒間粉碎した化合物1と、結晶セルロースを、ポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にフマル酸ステアリルナトリウムを加え、ポリエチレン袋中で30秒間混合した。当該混合品に打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量200mgとなるように圧縮成形した後、手で粉碎し造粒物を得た。得られた造粒物のうち、850 μ m篩を通過し、106 μ m篩上に残った顆粒を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で30秒間混合した。当該混合品を打錠機（HT-AP-18SS-I、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、錠剤を得た。

[0051]

[表2]

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1
化合物 1	108.3	108.3	108.3	108.3
Ｌ－グルタミン酸塩酸塩	21.6	－	－	－
クエン酸二水素ナトリウム	－	21.6	－	－
クエン酸二ナトリウム	－	－	21.6	－
結晶セルロース	17.1	17.1	17.1	38.7
ステアリン酸マグネシウム	－	－	－	－
フマル酸ステアリルナトリウム	3	3	3	3
小計（mg）	150	150	150	150
結晶セルロース*	73.2	73.2	73.2	73.2
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25	25	25
ステアリン酸マグネシウム*	1.8	1.8	1.8	1.8
合計（mg）	250	250	250	250

* 造粒後に添加

[0052] （試験例 1）溶出試験（第一液）

実施例と比較例の各組成物（錠剤）を評価するために第十六改正日本薬局方溶出試験法装置 2（パドル法）に準じて溶出試験を実施した。溶出試験の詳細な条件は下記の通りである。溶出試験の結果を図 2 に示す。

パドル回転数： 50 rpm

試験液の温度： 37℃

試験液： 第十六改正日本薬局方 溶出試験第一液 900 mL

[0053] 塩析剤を含有しない比較例 1 の錠剤では、溶出性が極めて悪く、60 分後の溶出率でも 25% 以下に留まる。これは、錠剤表面上にある化合物 1 が、水と接するとゲル化してしまい、錠剤内部への速やかな水の浸透を阻害することが原因と考えられる。実際に、溶出試験後の残骸を観察してみると、錠剤の内部まで溶液が浸透しておらず、錠剤の崩壊が起きていないことが視認された。

[0054] その一方で、Ｌ－グルタミン酸塩酸塩（実施例 1）、クエン酸二水素ナトリウム（実施例 2）またはクエン酸二ナトリウム（実施例 3）などの塩析剤を含有する実施例 1～3 の錠剤においては、溶出率は著しく改善された。実施例 1～3 の錠剤はいずれも、10 分後に 70% 以上、60 分後には 90% 程の溶出率を示していることが分かる（図 2）。なお、Ｌ－グルタミン酸塩

酸塩は、pHが3.5以下であり、塩析剤としての役割と同時に、pHが3.5以下の酸性物質としての役割を担う。

[0055] (実施例4)

表3記載の処方に従い、化合物1、粉碎した後に目開き212 μ m篩を用いて篩過したL-グルタミン酸塩酸塩1mg、目開き212 μ m篩を用いて篩過したクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品をローラーコンパクター(TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力:70kgf、ロール回転数:3min⁻¹)を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター(GRNT-54-S、日本グラニューレーター社製)を用いて整粒し造粒物を得た(ピッチ幅6mm、2mm、1.2mm、0.6mmの4種類のロールを使用した。)。得られた造粒物を目開き850 μ m篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を打錠機(HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵)を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター(HCT-MINI、フロイント産業社製)を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0056] (実施例5)

表3記載の処方に従い、実施例4と同様に操作を行った。

[0057] (実施例6)

表3記載の処方に従い、実施例4と同様に操作を行った。

[0058] (実施例7)

表3記載の処方に従い、化合物1、目開き212 μ m篩を用いて篩過した

クエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。ローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力：70 kgf、ロール回転数：3 min⁻¹）を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター（GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製）を用いて整粒し造粒物を得た（ピッチ幅6 mm、2 mm、1.2 mm、0.6 mmの4種類のロールを使用した。）。得られた造粒物を目開き850 μm篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5 mmの臼、曲率半径10 mmのR面杵）を用いて質量250 mg、錠厚4.2 mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0059] [表3]

成分	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
化合物1	108.3	108.3	108.3	108.3
L-グルタミン酸塩酸塩	1	3	7.2	—
クエン酸二水素ナトリウム	21.6	21.6	21.6	21.6
結晶セルロース	16.85	14.85	10.65	17.85
ステアリン酸マグネシウム	2.25	2.25	2.25	2.25
小計 (mg)	150	150	150	150
結晶セルロース*	73.75	73.75	73.75	73.75
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25	25	25
ステアリン酸マグネシウム*	1.25	1.25	1.25	1.25
小計 (mg)	250	250	250	250
ヒプロメロース	5	5	5	5
酸化チタン	2.5	2.5	2.5	2.5
ポリエチレングリコール 400	0.5	0.5	0.5	0.5
合計 (mg)	258	258	258	258

*造粒後に添加

[0060] (試験例2) 安定性試験

実施例 4 ～ 7 の各組成物（錠剤）をガラス瓶に充填し、密栓した状態で 40℃、4 週間保存した。保存後における 7- { (3S, 4S) - 3-アミノメチル-4-フルオロピロリジン-1-イル} - 6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（化合物 2）の含有量と、化合物 1 の含有量を液体クロマトグラフィーで測定し、化合物 2 の含量を化合物 1 の含量に対する百分率で表した。液体クロマトグラフィーによる試験条件は試験条件 1 で行った。

[0061] （試験条件 1）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 150 mm のそれぞれのステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填し、分離カラムとした（ジーエルサイエンス、Inertsil ODS-3）。

A 液：1-オクタンスルホン酸ナトリウム 2.16 g を薄めたリン酸（1 → 1000）に溶かして 1000 mL とした。

B 液：液体クロマトグラフィー用メタノール

送液：A 液及び B 液の混合比を変えて濃度勾配を制御した。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294 nm）

化合物 2 の化合物 1 に対する保持時間：0.69

[0062] 安定性試験結果を表 4 に示す。pH 3.5 以下の酸性物質である L-グルタミン酸塩酸塩が配合された錠剤（実施例 4 ～ 6）は、pH 3.5 以下の酸性物質の含有量が配合されていない錠剤（実施例 7）と比べ、化合物 2 の生成がほとんどおきておらず、安定化効果が高かった。

[0063] [表 4]

項目	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
40℃/75%RH、4 週間保存後の化合物 2 の含量（密栓）%	0.01	0.01	0.01	0.07

[0064] 実施例 4 ～ 6 で得られた錠剤は、塩析剤としてクエン酸二水素ナトリウムを含有している。従って、実施例 1 ～ 3 と同様に試験例 1（第一液）の条件

で溶出試験を行うと、溶出率の著しい改善効果が認められる（図3）。溶出試験液を水にした場合でも溶出率の改善効果があるかどうかを確認した。

[0065] （試験例3）溶出試験（製造直後、水）

実施例4～6で得られた錠剤を第十六改正日本薬局方溶出試験法装置2（パドル法）に準じて溶出試験を実施した。溶出試験の詳細な条件は下記の通りである。溶出試験の結果を図4に示す。

パドル回転数： 50 rpm

試験液の温度： 37℃

試験液： 第十六改正日本薬局方 水 900 mL

[0066] 実施例4～6いずれの錠剤においても、60分後の溶出率は50%を超える結果となった。さらに、L-グルタミン酸塩酸塩1.0mgを使用した実施例4や、L-グルタミン酸塩酸塩3.0mgを使用した実施例5は、L-グルタミン酸塩酸塩7.2mgを使用した実施例6に比べ、初期溶出が早く、10分後に60%程の溶出率を示している。（図4）

[0067] （試験例4）溶出試験（加速条件で保存後、第一液）

実施例4～6で得られた錠剤をガラス瓶に充填し、開栓及び密栓した状態で加速条件下（40℃/75%RH）4週間保存した。保存後の錠剤を、試験例1（試験液：第一液）と同様にして溶出試験を実施した。溶出試験の結果を図5（開栓）及び図6（密栓）に示す。

加速条件下保存した場合、溶出率が低下する傾向にあるが、実施例4（L-グルタミン酸塩酸塩1.0mg）は、開栓条件においても、密栓条件においても、溶出率の低下を生じなかった。また、実施例5（L-グルタミン酸塩酸塩3.0mg）においては、開栓条件ならば、溶出率の低下を生じなかった。

[0068] （実施例8）

表5記載の処方に従い、化合物1、目開き212μm篩を用いて篩過したアルギン酸、目開き212μm篩を用いて篩過したクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当

該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品をローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力：70 kgf、ロール回転数：3 min⁻¹）を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター（GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製）を用いて整粒し造粒物を得た（ピッチ幅6 mm、2 mm、1.2 mm、0.6 mmの4種類のロールを使用した。）。得られた造粒物を目開き850 μm篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5 mmの臼、曲率半径10 mmのR面杵）を用いて質量250 mg、錠厚4.2 mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0069] （実施例9）

アルギン酸の代わりにL-グルタミン酸塩酸塩を用いて、実施例8と同様に操作を行った。

[0070] （実施例10） 表5記載の処方に従い、化合物1、目開き212 μm篩を用いて篩過したクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品をローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力：70 kgf、ロール回転数：3 min⁻¹）を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター（GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製）を用いて整粒し造粒物を得た（ピッチ幅6 mm、2 mm、1.2 mm、0.6 mmの4種類のロールを使用した。）。得られた造粒物を目開き850 μm篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低

置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0071] [表5]

成分	実施例8	実施例9	実施例10
化合物1	108.3	108.3	108.3
アルギン酸	7.2	—	—
L-グルタミン酸塩酸塩	—	7.2	—
クエン酸二水素ナトリウム	21.6	21.6	21.6
結晶セルロース	10.65	10.65	17.85
ステアリン酸マグネシウム	2.25	2.25	2.25
小計 (mg)	150	150	150
結晶セルロース*	73.75	73.75	73.75
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25	25
ステアリン酸マグネシウム*	1.25	1.25	1.25
ヒプロメロース	5	5	5
酸化チタン	2.5	2.5	2.5
ポリエチレングリコール400	0.5	0.5	0.5
合計 (mg)	258	258	258

* 造粒後に添加

[0072] (試験例5) 溶出試験 (製造直後、水)

実施例8～9で得られた組成物（錠剤）を、試験例3と同様に溶出試験を行った。溶出試験の結果を図7に示す。20℃における水への溶解度が10%未満であるアルギン酸を用いた実施例8は、20℃における水への溶解度が10%以上であるL-グルタミン酸塩酸塩を用いた実施例9に比べ、溶出率が高い。20℃における水への溶解度が10%以上であるL-グルタミン

酸塩酸塩を用いた場合は、その使用量の増加につれ、水に対する溶出率が低くなる傾向にあったが（図4）、アルギン酸に関しては、7.2mgと比較的高用量用いた場合でも、高い溶出率を維持していることが分かる。

[0073] （試験例6）安定性試験

実施例8、実施例10で得られた組成物（錠剤）を、ガラス瓶に充填し、密栓した状態で40℃、4週間保存した。保存後の化合物2の含有量と、化合物1の含有量を液体クロマトグラフィーで測定し、化合物2の含量を化合物1の含量に対する百分率で表した。液体クロマトグラフィーによる試験条件は前記の試験条件1で行った。

安定性試験結果を表6に示す。アルギン酸を配合した錠剤（実施例8）は、アルギン酸が配合されておらず、pH3.5以下の酸性物質を配合していない錠剤（実施例10）と比べ、化合物2の生成がほとんどおきておらず、安定化効果が高かった。

[0074] [表6]

項目	実施例8	実施例10
40℃/75%RH、4週間保存後の化合物2の含量（密栓）%	0.03	0.07

[0075] （実施例11）

表7記載の処方に従い、化合物1、目開き212μm篩を用いて篩過したクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品をローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力:70kgf、ロール回転数:3min⁻¹）を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター（GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製）を用いて整粒し造粒物を得た（ピッチ幅6mm、2mm、1.2mm、0.6mmの4種類のロールを使用した。）。得られた造粒物を目開き850μm篩を用いて篩過し、得られた

篩過品を顆粒とした。次に顆粒、目開き $212\mu\text{m}$ 篩を用いて篩過した酒石酸、結晶セルロース、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を打錠機（HT-A P-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0076]（実施例12）

酒石酸をクエン酸に変えた以外は実施例11と同様の方法で錠剤を製造した。

[0077]

[表7]

成分	実施例 11	実施例 12
化合物 1	108.3	108.3
クエン酸二水素ナトリウム	21.6	21.6
結晶セルロース	17.85	17.85
ステアリン酸マグネシウム	2.25	2.25
小計 (mg)	150	150
酒石酸	7.2	-
クエン酸	-	7.2
結晶セルロース*	66.55	66.55
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25
ステアリン酸マグネシウム*	1.25	1.25
ヒプロメロース	5	5
酸化チタン	2.5	2.5
ポリエチレングリコール 400	0.5	0.5
合計 (mg)	258	258

*造粒後に添加

[0078] (試験例 7) 溶出試験 (第一液)

実施例 6、11、12 と比較例 1 の各組成物 (錠剤) を評価するために、試験例 1 と同様の方法で溶出試験を実施した。溶出試験の結果を図 8 に示す。

[0079] L-グルタミン酸塩酸塩と同様に、酒石酸およびクエン酸は 20℃における水への溶解度が 10%以上である pH 3.5 以下の酸性物質である。実施例 6 の錠剤と同様に、酒石酸を含有する実施例 11 の錠剤、及びクエン酸を含有する実施例 12 のいずれも良好な溶出率の改善が認められた。

[0080] (実施例 13)

表 8 記載の処方に従い、化合物 1、目開き $212\ \mu\text{m}$ 篩を用いて篩過したアルギン酸とクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で 3 分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で 1 分間混合した。当該混合品を、ローラーコンパクター (TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力: $70\ \text{kgf}$ 、ロール回転数: $3\ \text{min}^{-1}$) を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター (GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製) を用いて整粒し造粒物を得た (ピッチ幅 $6\ \text{mm}$ 、 $2\ \text{mm}$ 、 $1.2\ \text{mm}$ 、 $0.6\ \text{mm}$ の 4 種類のロールを使用した。)。得られた造粒物を目開き $850\ \mu\text{m}$ 篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で 3 分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で 1 分間混合した。当該混合品を、打錠機 (HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径 $7.5\ \text{mm}$ の臼、曲率半径 $9\ \text{mm}$ の R 面杵) を用いて質量 $190\ \text{mg}$ 、錠厚 $3.9\ \text{mm}$ となるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター (HCT-MINI、フロイント産業社製) を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール 400、黄色三酸化鉄の混合物を水系コーティングした。

[0081] (実施例 14、15)

アルギン酸の使用量を表 8 記載の量に変更した以外は実施例 13 と同様の方法で錠剤を製造した。

[0082]

[表8]

成分	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5
化合物 1	81.2	81.2	81.2
アルギン酸	5.4	2.4	—
クエン酸二水素ナトリウム	16.2	16.2	16.2
結晶セルロース	8	11	13.4
ステアリン酸マグネシウム	1.7	1.7	1.7
小計 (mg)	112.5	112.5	112.5
結晶セルロース*	56.5	56.5	56.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20	20	20
ステアリン酸マグネシウム*	1	1	1
ヒプロメロース	3.6	3.6	3.6
酸化チタン	1.96	1.96	1.96
ポリエチレングリコール400	0.36	0.36	0.36
黄色三二酸化鉄	0.08	0.08	0.08
合計 (mg)	196	196	196

*造粒後に添加

[0083] (試験例 8) 溶出試験 (製造直後、水)

実施例 1 3～1 5 で得られた錠剤について、試験例 3 と同様の方法で溶出試験を実施した。溶出試験の結果を図 9 に示す。

[0084] 実施例 1 3～1 5 いずれの錠剤においても、6 0 分後の溶出率は 8 5 % を超える結果となり、良好な溶出率の改善が認められた。また、図 9 から理解できるように、アルギン酸のような、2 0 ℃における水への溶解度が 1 0 % 未満である pH 3. 5 以下の酸性物質を使用した場合、その含有量に関わらず、良好な溶出率を示した。

[0085] (実施例 1 6)

表9記載の処方に従い、化合物1、目開き212 μ m篩を用いて篩過したL-アスパラギン酸、目開き212 μ m篩を用いて篩過したクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品をローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力:70kgf、ロール回転数:3min⁻¹）を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター（GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製）を用いて整粒し造粒物を得た（ピッチ幅6mm、2mm、1.2mm、0.6mmの4種類のロールを使用した。）。得られた造粒物を目開き850 μ m篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いてヒプロメロース、酸化チタンとポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0086]（実施例17）

L-アスパラギン酸をアジピン酸に変更した以外は実施例16と同様の方法で錠剤を製造した。

[0087]（実施例18）

L-アスパラギン酸をコハク酸に変更した以外は実施例16と同様の方法で錠剤を製造した。

[0088]（実施例19）

L-アスパラギン酸をメタクリル酸ポリマーLに変更した以外は実施例16と同様の方法で錠剤を製造した。

[0089]

[表9]

成分	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19
化合物 1	108.3	108.3	108.3	108.3
L-アスパラギン酸	7.2	—	—	—
アジピン酸	—	7.2	—	—
コハク酸	—	—	7.2	—
メタクリル酸コポリマーL	—	—	—	7.2
クエン酸二水素ナトリウム	21.6	21.6	21.6	21.6
結晶セルロース	10.65	10.7	10.7	10.7
ステアリン酸マグネシウム	2.25	2.2	2.2	2.2
小計 (mg)	150	150	150	150
結晶セルロース*	73.75	73.8	73.8	73.8
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25	25	25
ステアリン酸マグネシウム*	1.25	1.2	1.2	1.2
ヒプロメロース	5	4.8	4.8	4.8
酸化チタン	2.5	2.62	2.62	2.62
ポリエチレングリコール400	0.5	0.48	0.48	0.48
黄色三二酸化鉄	—	0.1	0.1	0.1
合計 (mg)	258	258	258	258

*造粒後に添加

[0090] (試験例 9) 溶出試験 (製造直後、水)

実施例 8、9、16～19 で得られた錠剤について、試験例 3 と同様の方法で溶出試験を実施した。溶出試験の結果を図 10 に示す。

[0091] アルギン酸と同様に、L-アスパラギン酸、アジピン酸、コハク酸、メタクリル酸コポリマーL はいずれも 20℃ における水への溶解度が 10% 未満であり、pH が 3.5 以下の酸性物質である。このような酸性物質を用いて製造された実施例 8、16～19 の錠剤は、実施例 9 (20℃ における水への溶解度が 10% 以上である酸性物質を化合物 1 (1 質量部) に対し 0.0

5質量部よりも多く配合した錠剤)よりも高い溶出率の改善が認められた。

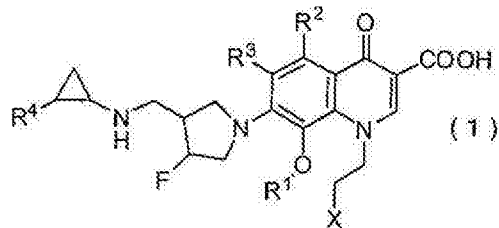
産業上の利用可能性

[0092] 式(1)化合物のまたはその塩を含有する固形医薬組成物において、セルロース系賦形剤、及び塩析剤を含有する組成物とすることにより、溶出性の向上した固形医薬組成物を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1) :

[化1]



(式中、 R^1 はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、 R^3 は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子またはフッ素原子を示し、 X はハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、及び塩析剤を含有する固形医薬組成物。

[請求項2] pHが3.5以下である酸性物質をさらに含有する、請求項1に記載の固形医薬組成物。

[請求項3] 前記酸性物質の20℃における水への溶解度が10%未満である、請求項2に記載の固形医薬組成物。

[請求項4] 前記20℃における水への溶解度が10%未満の酸性物質として、アルギン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、コハク酸、メタクリル酸コポリマーL及びフマル酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する請求項3に記載の固形医薬組成物。

[請求項5] 前記酸性物質の20℃における水への溶解度が10%以上である、請求項2に記載の固形医薬組成物。

[請求項6] 前記20℃における水への溶解度が10%以上の酸性物質として、グルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸及びリンゴ酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する請求項5に記載の固

形医薬組成物。

[請求項7] 前記 20℃における水への溶解度が10%以上の酸性物質が、前記塩析剤とは異なる化合物であり、当該酸性物質の割合が、前記一般式(1)で表される化合物またはその塩1質量部に対して、0.001質量部以上0.05質量部以下である、請求項5または請求項6に記載の固形医薬組成物。

[請求項8] 前記塩析剤として、有機酸塩、無機塩、およびアミノ酸の塩からなる群から選択される1種または2種以上の化合物を含有する請求項1乃至7のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

[請求項9] 前記塩析剤として、クエン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、リン酸塩、炭酸塩、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム、及びグルタミン酸塩からなる群から選択される1種または2種以上の化合物を含有する請求項1乃至7のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

[請求項10] 前記塩析剤として、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二カリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸アンモニウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム、L-グルタミン酸塩、及びグルタミン酸ナトリウムからなる群から選択される1種または2種以上の化合物を含有する請求項1乃至7のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

[請求項11] 前記塩析剤として、有機酸塩を含有する請求項1乃至7のいずれか

1 項に記載の固形医薬組成物。

[請求項12] 前記塩析剤として、クエン酸塩を含有する請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の固形医薬組成物。

[請求項13] 前記塩析剤として、クエン酸二水素ナトリウムを含有する請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の固形医薬組成物。

[請求項14] 前記塩析剤としてクエン酸二水素ナトリウムを、前記酸性物質としてグルタミン酸塩酸塩を含有し、グルタミン酸塩酸塩の割合が、クエン酸二水素ナトリウム 1 質量部に対し 0.02 質量部以上 0.20 質量部以下である請求項 2 または請求項 5 乃至 7 のうちいずれか 1 つに記載の固形医薬組成物。

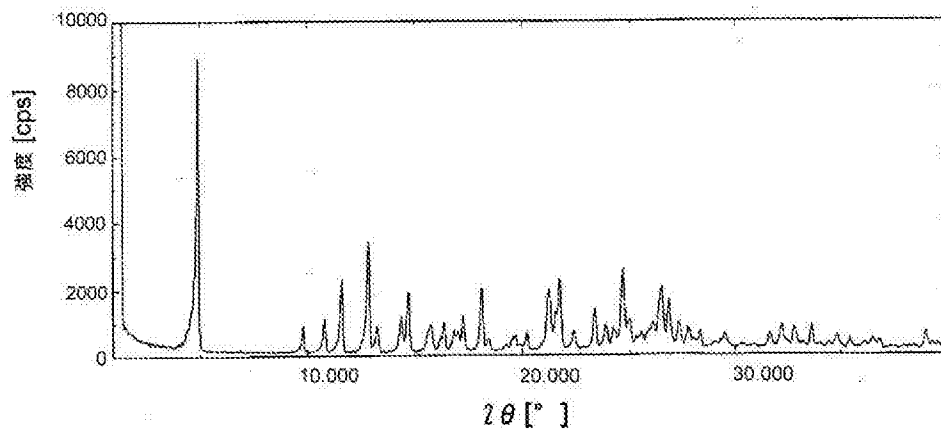
[請求項15] 前記塩析剤且つ前記酸性物質である化合物として、グルタミン酸塩酸塩を含有する請求項 2 に記載の固形医薬組成物。

[請求項16] 前記一般式 (1) で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤、及び前記塩析剤を混合し、得られた混合物を乾式造粒法により造粒することを含む方法により得られる請求項 1 乃至 15 のうちいずれか 1 つに記載の固形医薬組成物。

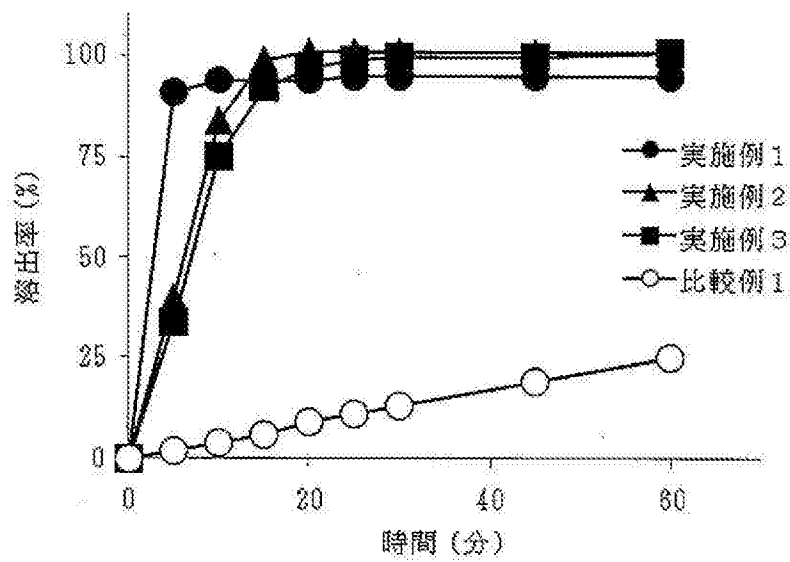
[請求項17] 前記セルロース系賦形剤として、結晶セルロースを含有する請求項 1 乃至 16 のいずれか 1 項に記載の固形医薬組成物。

[請求項18] 前記一般式 (1) で表される化合物の塩として、塩酸塩を含有する請求項 1 乃至 17 のいずれか 1 項に記載の固形医薬組成物。

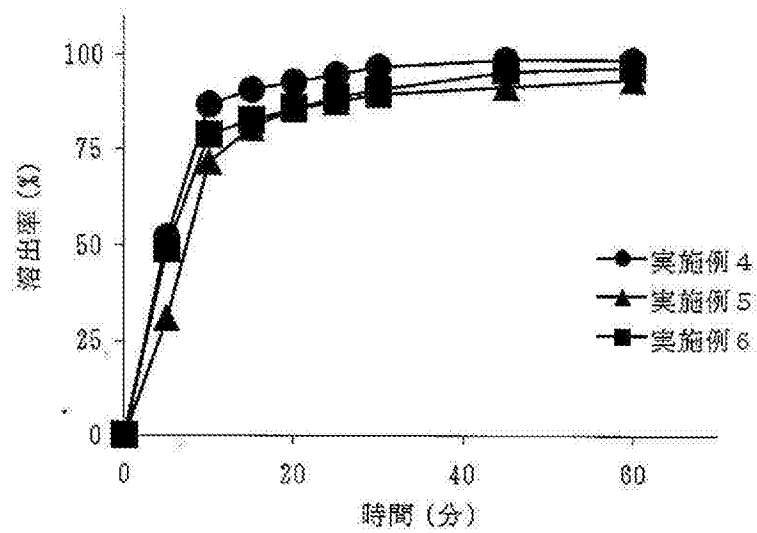
[図1]



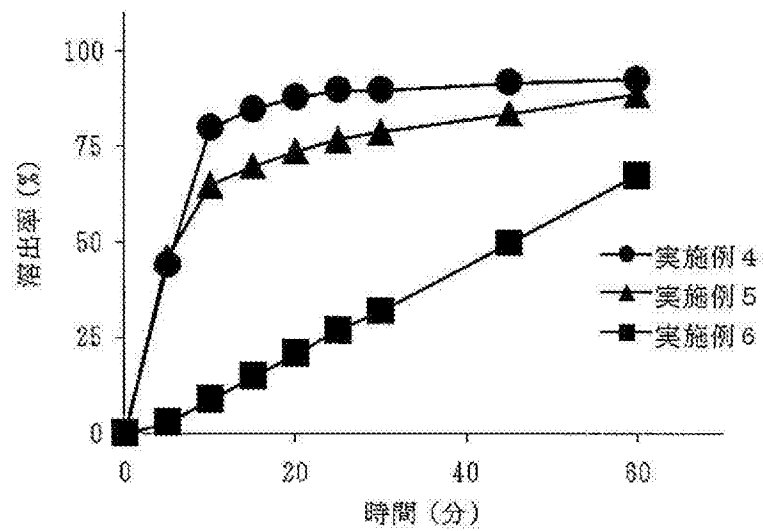
[図2]



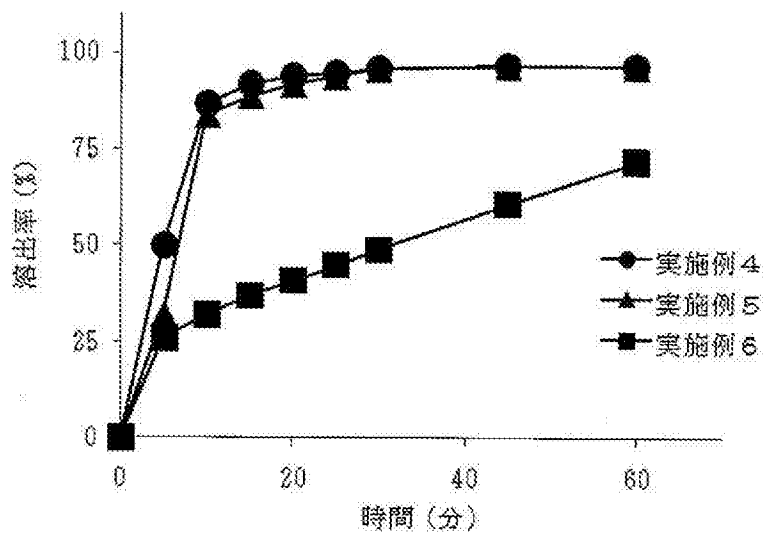
[図3]



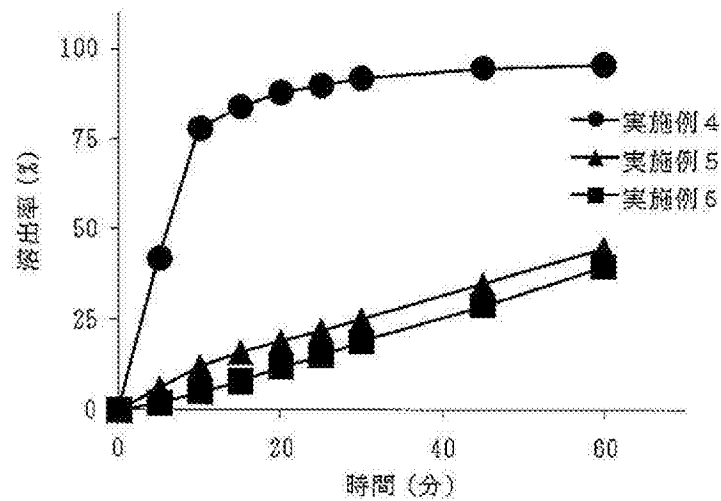
[図4]



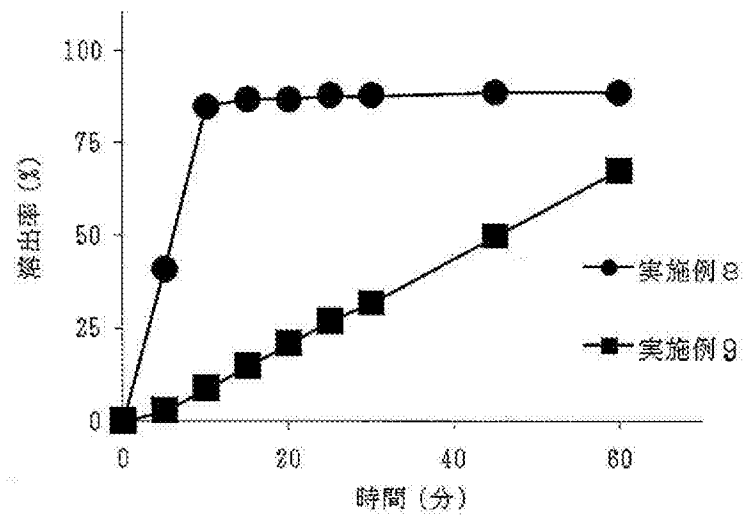
[図5]



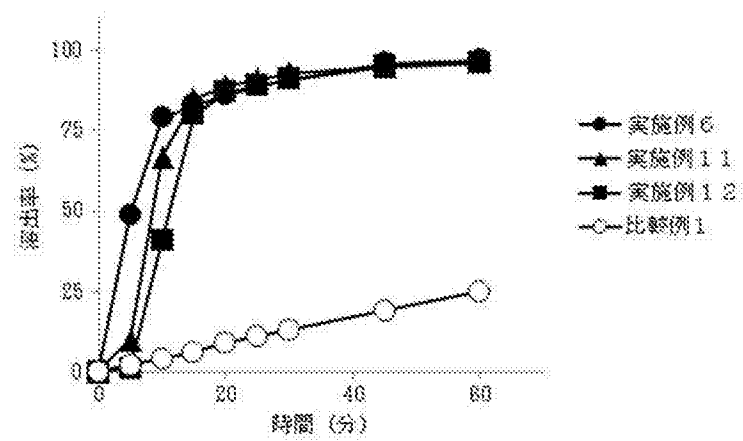
[図6]



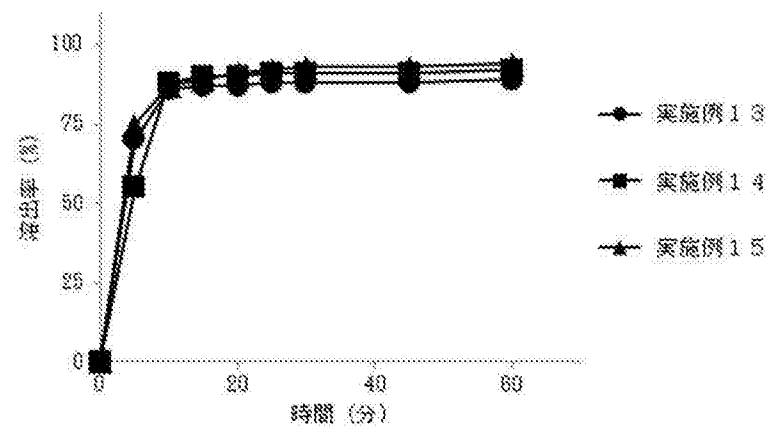
[図7]



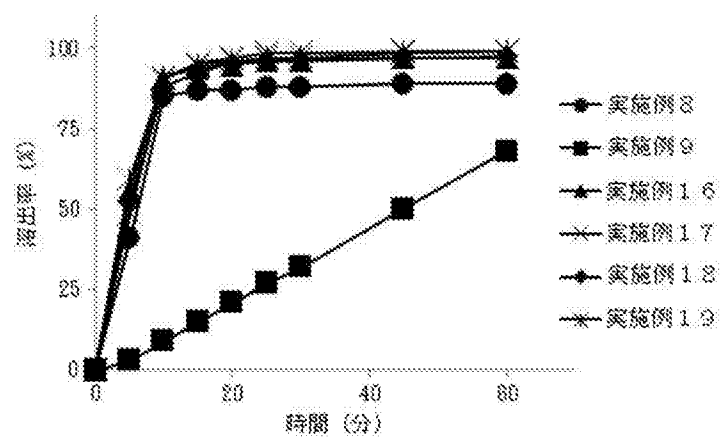
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4709(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i

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)

A61K31/4709, A61K9/14, A61K47/12, A61K47/18, A61K47/38, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/26147 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 March 2005 (24.03.2005), entire text & JP 4639149 B2 & US 2006/0281779 A1 & EP 1666477 A1	1-18
A	WO 2013/69297 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 May 2013 (16.05.2013), entire text (Family: none)	1-18

☒ 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
07 July, 2014 (07.07.14)

Date of mailing of the international search report
15 July, 2014 (15.07.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002309

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/145749 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text (Family: none)	1-18
A	WO 2013/145750 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text (Family: none)	1-18

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4709(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i,
A61K47/38(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K31/4709, A61K9/14, A61K47/12, A61K47/18, A61K47/38, A61P31/04

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

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
A	WO 2005/26147 A1（杏林製薬株式会社）2005.03.24, 全文 & JP 4639149 B2 & US 2006/0281779 A1 & EP 1666477 A1	1-18
A	WO 2013/69297 A1（杏林製薬株式会社）2013.05.16, 全文（ファミリーなし）	1-18
A	WO 2013/145749 A1（杏林製薬株式会社）2013.10.03, 全文（ファミリーなし）	1-18
A	WO 2013/145750 A1（杏林製薬株式会社）2013.10.03, 全文（ファミリーなし）	1-18

☐ 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矛盾するものではなく、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

0 7 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

石井 裕美子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 4 0 2