



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118804750 A

(43) 申请公布日 2024.10.18

(21) 申请号 202480000782.0

(22) 申请日 2024.01.18

(30) 优先权数据

2023-020036 2023.02.13 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2024/001234 2024.01.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/171708 JA 2024.08.22

(71) 申请人 泽井制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 西村卓朗

(74) 专利代理机构 北京弘权知识产权代理有限公司 11363

专利代理师 许伟群 崔春植

(51) Int.Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

含有特力利汀的颗粒和包含该颗粒的制剂

(57) 摘要

本发明的一个实施方式的课题之一为提供一种在容易受湿度影响的开放条件下保存后,维持了特力利汀的非晶态的含有特力利汀的颗粒。或者,本发明的一个实施方式的课题之一为提供一种抑制了制造时的类似物质的生成的含有特力利汀的颗粒。或者,本发明的一个实施方式的课题之一为提供一种包含这种含有特力利汀的颗粒的制剂。本发明的一个实施方式提供一种含有特力利汀的颗粒,其包括多孔硅氧化合物和由多孔硅氧化合物携带的非晶质的特力利汀。

1. 一种含有特力利汀的颗粒,其包括多孔硅氧化合物和由所述多孔硅氧化合物携带的非晶质的特力利汀。

2. 根据权利要求1所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述多孔硅氧化合物为选自由二氧化硅、含水二氧化硅和轻质无水硅酸组成的组中的一种以上的多孔硅酸,或者为选自由偏硅酸铝镁、合成硅酸铝、硅酸钙、硅酸镁、硅酸钠、硅酸钾和硅酸铝组成的组中的一种以上的多孔硅酸盐。

3. 根据权利要求2所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述多孔硅氧化合物选自由二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组中。

4. 根据权利要求2所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述多孔硅氧化合物为含水二氧化硅。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的含有特力利汀的颗粒,其中,还含有稳定剂。

6. 根据权利要求5所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述稳定剂选自pH调节剂。

7. 根据权利要求6所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述pH调节剂为有机酸。

8. 根据权利要求7所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述pH调节剂为选自由乳酸、抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、反丁烯二酸和苹果酸组成的组中的一种以上的有机酸。

9. 根据权利要求8所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述pH调节剂选自由乳酸、柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组。

10. 根据权利要求9所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述pH调节剂选自由柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组。

11. 根据权利要求9所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述pH调节剂为乳酸。

12. 根据权利要求9所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述pH调节剂为柠檬酸。

13. 根据权利要求9所述的含有特力利汀的颗粒,其中,所述多孔硅氧化合物为含水二氧化硅,所述pH调节剂为乳酸。

14. 一种片剂,其包括根据权利要求1至13中任一项所述的含有特力利汀的颗粒。

## 含有特力利汀的颗粒和包含该颗粒的制剂

### 技术领域

[0001] 本发明的一个实施方式涉及含有特力利汀 (teneligliptin) 的颗粒。或者,本发明的一个实施方式涉及包含含有特力利汀的颗粒的制剂。

### 背景技术

[0002] 特力利汀 ([ (2S,4S) -4- [4- (3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl) piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl] (1,3-thiazolidin-3-yl)methanone: { (2S,4S) -4- [4- (3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基) 哌嗪-1-基] 吡咯烷-2-基} (1,3-噻唑烷-3-基) 甲酮) 是一种二肽基肽酶-4 (DPP-4) 的选择性抑制剂,临床上用于治疗2型糖尿病。

[0003] 例如,专利文献1中记载了一种含有氢溴酸替格列汀 (特力利汀) 水合物 (teneligliptin hydrobromide hydrate) 的固体制剂,用于治疗2型糖尿病。此外,专利文献2中记载了一种含有氢溴酸替格列汀 (特力利汀) 水合物的口腔内崩解片。这些都是在制剂中以晶态具有有效成分的制剂。

[0004] 另一方面,一般情况下,非晶质处于能量较高的状态,因此,在制剂中以非晶态含有有效成分的非晶质制剂,与以晶态含有有效成分的制剂相比,有望提高有效成分的溶出性和提高生物体内的吸收率。但是,众所周知,由于非晶态 (非晶质形态) 在物理上和化学上都不稳定,因此容易向能量上更稳定的晶态转移,并且容易生成类似物质。因此,在非晶质制剂中,为了保证制剂的质量,有时需要特别的工夫,例如在制剂的制造过程中维持非晶态的工夫、即使在流通期间及服用之前的保管过程中暴露于高温及潮湿等极端条件下也维持非晶态的工夫、以及在制造时和上述保管过程中抑制类似物质的生成的工夫。

[0005] 作为非晶质制剂,例如,专利文献3中记载了一种含有特力利汀的药物组合物,该组合物包括非晶态的氢溴酸替格列汀 (特力利汀) 和非晶质维持聚合物。虽然专利文献3记载了在密闭条件下保存后制剂中的有效成分以非晶态维持的制剂、或者降低了在开放条件下保存时增加的类似物质的量的制剂,但是没有记载在开放条件下保存后制剂中的有效成分仍维持为非晶态并且抑制了生产时类似物质的生成的含有特力利汀的制剂。

[0006] **【现有技术文献】**

[0007] **【专利文献】**

[0008] **【专利文献1】**日本专利第5775463号公报

[0009] **【专利文献2】**国际公开第2020/209350号

[0010] **【专利文献3】**日本特开2020-070260号公报

### 发明内容

[0011] (发明所要解决的问题)

[0012] 本发明的一个实施方式的课题之一为提供在容易受湿度影响的开放条件下保存后,维持了特力利汀的非晶态的含有特力利汀的颗粒。另外,通过本发明人的研究发现,在制造含有特力利汀的颗粒时容易生成类似物质。因此,本发明的一个实施方式的课题之一

为提供一种抑制了制造时的类似物质的生成的含有特力利汀的颗粒。或者,本发明的一个实施方式的课题之一为提供一种包含这种含有特力利汀的颗粒的制剂。

[0013] (解决问题所采用的措施)

[0014] 根据本发明的一个实施方式,提供一种含有特力利汀的颗粒,其包括多孔硅氧化合物(silica)和由多孔硅氧化合物携带的非晶质的特力利汀。

[0015] 多孔硅氧化合物可以是选自由二氧化硅、含水二氧化硅和轻质无水硅酸组成的组中的一种以上的多孔硅酸,或者是选自由偏硅酸铝镁、合成硅酸铝、硅酸钙、硅酸镁、硅酸钠、硅酸钾和硅酸铝组成的组中的一种以上的多孔硅酸盐。

[0016] 多孔硅氧化合物可选自由二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组。

[0017] 多孔硅氧化合物可以为含水二氧化硅。

[0018] 含有特力利汀的颗粒还可含有稳定剂。

[0019] 稳定剂可以选自pH调节剂。

[0020] pH调节剂可以为有机酸。

[0021] pH调节剂可以为选自由乳酸、抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、反丁烯二酸和苹果酸组成的组中的一种以上的有机酸。

[0022] pH调节剂可选自由乳酸、柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组。

[0023] pH调节剂可选自由柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组。

[0024] pH调节剂可以为乳酸。

[0025] pH调节剂可以为柠檬酸。

[0026] 多孔硅氧化合物可以为含水二氧化硅,pH调节剂可以为乳酸。

[0027] 根据本发明的一个实施方式,提供一种包括上述任一项中所述的含有特力利汀的颗粒的片剂。

[0028] (发明的效果)

[0029] 根据本发明的一个实施方式,提供一种即使在容易受到湿度影响的开放条件下保存之后,也维持了特力利汀的非晶态的含有特力利汀的颗粒。或者,根据本发明的一个实施方式,提供一种抑制了制造时的类似物质的生成的含有特力利汀的颗粒。或者,根据本发明的一个实施方式,提供一种包含这种含有特力利汀的颗粒的制剂。

## 具体实施方式

[0030] 以下,将对本发明所涉及的含有特力利汀的颗粒和包含含有特力利汀的颗粒的制剂进行说明。在本发明中,当称为特力利汀时,可能包含其自由体及药理学上可接受的盐或溶剂合物,当称为氢溴酸特力利汀(替格列汀)时,可能包含其溶剂合物。对本发明的含有特力利汀的颗粒及包含含有特力利汀的颗粒的制剂的解释不限于以下所示的实施方式和实施例的描述内容。

[0031] [含有特力利汀的颗粒]

[0032] 本发明的一个实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒包含:多孔硅氧化合物(silica);以及由多孔硅氧化合物携带的非晶质的特力利汀或者由多孔硅氧化合物携带的非晶质的特力利汀和稳定剂。

[0033] 多孔硅氧化合物具有细孔。细孔是从多孔硅氧化合物的表面连接到其内部的空间,能够携带特力利汀、或者特力利汀及稳定剂。多孔硅氧化合物可在其表面及/或细孔内携带特力利汀或者特力利汀及稳定剂。在本说明书中,多孔硅氧化合物“携带”特力利汀或者特力利汀及稳定剂是指在多孔硅氧化合物表面及/或细孔内持有特力利汀或者特力利汀及稳定剂,及/或在多孔硅氧化合物表面和/或细孔内吸附特力利汀或者特力利汀及稳定剂,及/或在多孔硅氧化合物表面及/或细孔内配置特力利汀或者特力利汀及稳定剂。

[0034] 在本说明书中,多孔硅氧化合物为选自自由二氧化硅、含水二氧化硅和轻质无水硅酸组成的组中的一种以上的多孔硅酸,或选自自由偏硅酸铝镁、合成硅酸铝、硅酸钙、硅酸镁、硅酸钠、硅酸钾和硅酸铝组成的组中的一种以上的多孔硅酸盐。

[0035] 在一个实施方式中,多孔硅氧化合物可选自由二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组。或者,在一个实施方式中,多孔硅氧化合物可以为含水二氧化硅。

[0036] 本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒所含的多孔硅氧化合物为用于携带非晶质的特力利汀、或者非晶质的特力利汀和稳定剂的载体。通过在作为载体的多孔硅氧化合物中携带特力利汀、或者特力利汀和稳定剂,可以使携带于多孔硅氧化合物中的特力利汀维持非晶态。在本说明书中,含有特力利汀的颗粒所含的多孔硅氧化合物携带“非晶质的特力利汀”、或者“非晶质的特力利汀”和稳定剂是指被多孔硅氧化合物携带之后的特力利汀为非晶态。含有特力利汀的颗粒所含的多孔硅氧化合物优选为含水二氧化硅。此外,可以对本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒实施涂覆。在一个实施方式中,对含有特力利汀的颗粒实施涂覆时,多孔硅氧化合物优选为球形。

[0037] 在本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒中,稳定剂是参与特力利汀的非晶态的维持并抑制制造时的类似物质的生成的添加剂。稳定剂可与特力利汀一起由多孔硅氧化合物携带,也可与多孔硅氧化合物分开而添加。本说明书中的“非晶质”是指通过粉末X射线衍射测量法,未识别出专利4208938号中记载的包含来自氢溴酸特力利汀水合物晶体的衍射峰( $2\theta=5.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.4^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4^\circ\pm 0.2^\circ$ )的来自特力利汀的衍射峰的状态。粉末X射线衍射测量法可按照第十八修订日本药典进行。

[0038] pH调节剂可以使用为本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒所含的稳定剂。作为pH调节剂,例示盐酸及有机酸,特别优选的是有机酸。作为有机酸可特别例示乳酸、抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、反丁烯二酸及苹果酸,但不限于此。

[0039] 在一个实施方式中,pH调节剂可选自由乳酸、柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组。或者,在一个实施方式中,pH调节剂可以选自由柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组。或者,在一个实施方式中,pH调节剂可以为乳酸。或者,在一个实施方式中,pH调节剂可以为柠檬酸。

[0040] 在一个实施例方式中,含有特力利汀的颗粒可包括:选自自由二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组的多孔硅氧化合物;以及选自自由乳酸、柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组的pH调节剂。或者,在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可包括:选自自由二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组的多孔硅氧化合物;以及选自自由柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组的pH调节剂。或者,在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可包括:选自自由二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组的多孔硅氧化合物;以及作为pH调节剂的乳酸。或者,在一个实施方式中,含有特力

利汀的颗粒可含有选自二氧化硅、含水二氧化硅、轻质无水硅酸和偏硅酸铝镁组成的组的多孔硅氧化合物、以及作为pH调节剂的柠檬酸。

[0041] 在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可以包括作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅和选自乳酸、柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组的pH调节剂。或者,在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可以包括作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅和选自柠檬酸、酒石酸和苹果酸组成的组的pH调节剂。或者,在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可以包括作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅和作为pH调节剂的乳酸。或者,在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可以包括作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅和作为pH调节剂的柠檬酸。

[0042] 在一个实施方式中,含有特力利汀的颗粒可以含有聚乙烯醇(部分皂化物)。

[0043] 本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒可以通过使多孔硅氧化合物携带特力利汀来稳定地维持特力利汀的非晶态。如后述的实施例所示,即使在25°C、相对湿度75%的开放条件下保存1个月的情况下,本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒也能够维持特力利汀的非晶态。此外,在本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒中,由多孔硅氧化合物一起携带特力利汀与稳定剂,由此除了维持特力利汀的非晶态,还可以抑制制造过程中的类似物质的生成。

[0044] [含有特力利汀的颗粒的制造方法]

[0045] 就本发明所涉及的含有特力利汀的颗粒而言,例如可以使用公知的硅氧化合物(silica)吸附法而通过使多孔硅氧化合物携带特力利汀或者特力利汀和稳定剂来制造。更具体地说,将氢溴酸特力利汀、或者其水合物或其他溶剂合物溶解在溶剂(纯净水)、或溶剂(纯净水)中溶解稳定剂而成的含有稳定剂的溶剂中,将所得到的特力利汀溶液与多孔硅氧化合物混合,去除溶剂,由此可得到由多孔硅氧化合物携带非晶质的特力利汀或者非晶质的特力利汀和稳定剂的颗粒。其中,溶解于溶剂等中的原料药可以为氢溴酸特力利汀的非晶态或晶态,也可以为其水合物或其他溶剂合物。不管是哪种形态的原料药,经过上述制造方法,都可以得到由多孔硅氧化合物携带非晶质的特力利汀的颗粒。此外,向所获得的含有特力利汀的颗粒实施涂覆,可以作为包衣颗粒。

[0046] [含有特力利汀的制剂]

[0047] 作为本实施方式中的含有特力利汀的制剂的一个实施方式,举出例如片剂及颗粒剂,但不限于此。将本实施方式所涉及的含有特力利汀的颗粒与一种以上药学上可接受的添加剂混合,然后进行压片,可以获得含有特力利汀的片剂。在一个实施方式中,含有特力利汀的片剂每1片例如含有作为特力利汀(游离体)成为20mg或40mg的氢溴酸特力利汀,但在能够得到治疗效果的范围,可以适当更改作为特力利汀(游离体)的含量。

[0048] 作为含有特力利汀的制剂中所含添加剂,例示赋形剂、黏合剂、崩解剂、流化剂(fluidizer)及润滑剂,但不限于此。作为赋形剂例示D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、乳糖、晶态纤维素、磷酸氢钙等,但不限于此。

[0049] 作为黏合剂,例示羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素等,但不限于此。作为崩解剂,例示低置换度羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、交聚维酮等,但不限于此。作为流化剂,例示轻质无水硅酸、含水二氧化硅、滑石等,但不限于此。作为润滑剂,例示硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、硬脂酸、蔗糖脂肪酸

酯等,但不限于此。

[0050] 在一个实施方式中,含有特力利汀的制剂优选含有抗氧化剂。抗氧化剂的添加量以制剂的重量为基准为0.01重量%以上且10重量%以下,优选为0.1重量%以上且10重量%以下,更优选为0.5重量%以上且10重量%以下。作为抗氧化剂,例示二丁基羟基甲苯(BHT)或抗坏血酸等,但不限于此。通过使含有特力利汀的制剂含有抗氧化剂,可以减少特力利汀的类似物质的增加。此外,在本说明书中,可以通过计算来自特力利汀的类似物质的峰面积相对于使用高效液相色谱法测量检测到的所有峰面积之和的比率来获得类似物质的量。

[0051] [含有特力利汀的制剂的制造方法]

[0052] 作为本发明的含有特力利汀的制剂的一个实施方式的含有特力利汀的片剂可以通过如下制造工序制造。该制造工序包括:A)将含有特力利汀的颗粒根据需要与赋形剂、崩解剂、流化剂、润滑剂等各种添加剂混合,并根据情况进行整粒,由此获得散剂或颗粒剂的工序;以及

[0053] B)压缩成型上述混合品的工序。

[0054] 此外,还可以对通过上述工序制造的含有特力利汀的片剂进行涂覆而用作包衣片剂。

[0055] 【实施例】

[0056] [比较例1]

[0057] 制造了作为维持原料药的非晶态的方法之一已知的固体分散体。此外,特力利汀及各添加剂的使用量为1片中含量。具体而言,在溶剂(纯净水)213.32mg中溶解了氢溴酸特力利汀29.48mg和羟丙甲纤维素(HPMC:信越化学工业株式会社,TC-5E)7.2mg而配制了特力利汀溶液。使用流化床造粒干燥机(株式会社Powrex,MP-01型),通过将特力利汀溶液喷雾到低置换度羟丙基纤维素(L-HPC:信越化学工业株式会社,LH-11)3.0mg及D-甘露醇(三菱商事食品科技株式会社,甘露醇-P)66.82mg的造粒喷雾干燥法,得到了比较例1的含有特力利汀的造粒物。将得到的造粒物用22号筛子过筛,进行了整粒。将得到的整粒物与L-HPC(信越化学工业株式会社,LH-11)9.0mg、轻质无水硅酸(FREUND产业株式会社,Adsolider(注册商标)101)0.3mg、抗坏血酸(协和制药化学品(Pharma Chemical)株式会社,抗坏血酸100M)2.4mg、滑石(富士滑石工业株式会社,ML115)1.2mg及硬脂酸镁(太平化学产业株式会社,硬脂酸镁(植物))0.6mg在塑料袋中混合,用旋转式压片机(株式会社菊水制作所)进行压片,得到了重量为120mg的比较例1的含有特力利汀的片剂。

[0058] [比较例2]

[0059] 除了使用聚乙烯醇(部分皂化物)(PVA:三菱化学株式会社,EG-05PW)23.6mg来代替HPMC而配制了特力利汀溶液以外,通过与比较例1相同的制造方法制造了比较例2的含有特力利汀的固体分散体,通过与比较例1相同的制造方法得到了比较例2的含有特力利汀的片剂。

[0060] 将比较例1及2中的含有特力利汀的片剂在25°C相对湿度为75%、开放条件下,保存了2个星期。

[0061] [晶型的评价]

[0062] 用粉末X射线衍射测定法评价了比较例1及2的含有特力利汀的片剂在刚制造后

(初始)和保存了2个星期后的晶型。测定使用了粉末X射线衍射装置Bruker D8ADVANCE,在Cu-K $\alpha$ 射线、管电压40kV、管电流40mA、测定范围: $2\theta=2.0\sim 40.0^\circ$ 、扫描速度:0.1秒/步(sec/step),步长:0.015 $^\circ$ 的条件下进行了测定。晶型的评价结果如表1所示。

[0063] 【表1】

	初始	25 $^\circ\text{C}$ , 75%RH, 开放, 2W
	晶型	晶型
[0064] 比较例 1	非晶质	结晶
比较例 2	非晶质	结晶

[0065] 表1的结果表明,作为固体分散体的情况下,制剂中的特力利汀在刚制造后是非晶质的,但在开放条件下保存后,不能维持非晶质的形态,而进行结晶化。另外,确认了在密闭条件下保存时,可以维持非晶质的形态。

[0066] 在以下所示的实施例及比较例的制造方法中,特力利汀及各添加剂的使用量基本上为含有特力利汀的片剂1片中的含量。即使在制造含有特力利汀的颗粒时,由于也有之后制成片剂的情况,因此将其作为1片中的含量进行了记载。

[0067] [实施例1]

[0068] 采用硅氧化合物(silica)吸附法,制造了含有特力利汀的颗粒。具体而言,在溶剂(纯净水)100mg中溶解氢溴酸特力利汀29.48mg来配制了特力利汀溶液。使用乳钵将所获得的特力利汀溶液添加到作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅(富士化学工业株式会社,FujiSil(注册商标))45mg,并进行了混合。将所获得的颗粒用架子式干燥机干燥,制造出了实施例1的含有特力利汀的颗粒。

[0069] [实施例2-1]

[0070] 除了使用流化床造粒干燥机(株式会社Powrex,MP-01型)进行了颗粒干燥工序以外,通过与实施例1相同的制造方法制造了实施例2-1的含有特力利汀的颗粒。

[0071] [实施例2-2]

[0072] 在溶剂(纯净水)90mg中溶解了聚乙烯醇(部分皂化物)(PVA:三菱化学株式会社,EG-05PW)10mg,而配制了聚乙烯醇溶液。使用了流化床造粒干燥机(株式会社Powrex,MP-01型),将聚乙烯醇溶液喷洒在实施例2-1的含有特力利汀的颗粒,由此得到了实施例2-2的含有特力利汀的造粒物。

[0073] [实施例2-3]

[0074] 将实施例2-2的含有特力利汀的造粒物用22号筛子过筛,进行了整粒。将所得到的整粒物与L-HPC(信越化学工业株式会社,LH-11)44.52mg及硬脂酸镁(太平化学产业株式会社,硬脂酸镁(植物))1.0mg在塑料袋中混合,用旋转式压片机(株式会社菊水制作所)压片,得到了重量为130mg的实施例2-3的含有特力利汀的片剂。

[0075] 将实施例1及2-1的含有特力利汀的颗粒、实施例2-2的含有特力利汀的造粒物、以及实施例2-3的含有特力利汀的片剂在25 $^\circ\text{C}$ 、相对湿度为75%、开放条件下保存了1个月,或在40 $^\circ\text{C}$ 、相对湿度为75%、密闭的条件下保存了1个月。

[0076] 用上述测定方法评价了实施例1及2-1的含有特力利汀的颗粒、实施例2-2的含有特力利汀的造粒物、以及实施例2-3的含有特力利汀的片剂在刚制造后(初始)及在各种条

件下保存后的晶型。评价结果如表2所示。

[0077] 【表2】

	初始	25°C, 75%RH, 开放, 1M	40°C, 75%RH, 密闭, 1M
	晶型	晶型	晶型
[0078] 实施例 1	非晶质	非晶质	非晶质
实施例 2-1	非晶质	非晶质	非晶质
实施例 2-2	非晶质	非晶质	非晶质
实施例 2-3	非晶质	非晶质	非晶质

[0079] 表2的结果表明,实施例1及2-1的含有特力利汀的颗粒、实施例2-2的含有特力利汀的造粒物、以及实施例2-3的含有特力利汀的片剂不仅在刚制造后,而且在开放条件下保存的情况下,也可以维持非晶质的形态。

[0080] [实施例3-1]

[0081] 探讨了即使将稳定剂与特力利汀一起携带在多孔硅氧化合物的情况下,含有特力利汀的颗粒是否能够维持非晶质的形态。具体地说,将L-乳酸(小松屋株式会社,日本药典L-乳酸)2mg溶解到溶剂(纯净水)100mg中,配制了含有稳定剂的溶剂。在所得到的含有稳定剂的溶剂中溶解氢溴酸特力利汀29.48mg来配制了特力利汀溶液。使用乳钵将所获得的特力利汀溶液添加到作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅(富士化学工业株式会社,FujiSi1(注册商标))45mg,并进行了混合。用流化床造粒干燥机(株式会社Powrex,MP-01型)干燥获得的颗粒,制造了实施例3-1的含有特力利汀的颗粒。

[0082] [实施例3-2]

[0083] 在溶剂(纯净水)95mg中溶解聚乙烯醇(部分皂化物)(PVA:三菱化学株式会社,EG-05PW)5mg,配制了聚乙烯醇溶液。使用了流化床造粒干燥机(株式会社Powrex,MP-01型),将聚乙烯醇溶液喷洒在实施例3-1的含有特力利汀的颗粒,由此得到了含有特力利汀的造粒物。将含有特力利汀的造粒物用22号筛子过筛,进行了整粒。将所得到的整粒物与L-HPC(信越化学工业株式会社,LH-11)6mg、D-甘露醇(FREUND产业株式会社,Granutol F)31.02mg、轻质无水硅酸(FREUND产业株式会社,Adsolider(注册商标)101)0.5mg、以及硬脂酸镁(太平化学产业株式会社,硬脂酸镁(植物))1.0mg在塑料袋中混合,用旋转式压片机(株式会社菊水制作所)压片,得到了重量为120mg的实施例3-2的含有特力利汀的片剂。

[0084] [实施例4-1]

[0085] 除了将乳酸更改为盐酸(富士胶片和光纯药株式会社,试剂特级盐酸)0.52mg以外,通过与实施例3-1中的制造方法相同的制造方法制造了实施例4-1的含有特力利汀的颗粒。

[0086] [实施例4-2]

[0087] 在溶剂(纯净水)95mg中溶解聚乙烯醇(部分皂化物)(PVA:三菱化学株式会社,EG-05PW)5mg,配制了聚乙烯醇溶液。使用流化床造粒干燥机(株式会社Powrex,MP-01型)将聚乙烯醇溶液喷洒在实施例4-1的含有特力利汀的颗粒,由此得到了含有特力利汀的造粒物。将含有特力利汀的造粒物用22号筛子过筛,进行了整粒。将所获得的整粒物与L-HPC(信越

化学工业株式会社, LH-11) 6mg、D-甘露醇 (FREUND产业株式会社, Granutol F) 32.50mg、轻质无水硅酸 (FREUND产业株式会社、Adsolider (注册商标) 101) 0.5mg、以及硬脂酸镁 (太平化学产业株式会社, 硬脂酸镁 (植物)) 1.0mg在塑料袋中混合, 用旋转式压片机 (株式会社菊水制作所) 压片, 得到了重量为120mg的实施例4-2的含有特力利汀的片剂。

[0088] [实施例5]

[0089] 除了将乳酸更改为抗坏血酸 (协和制药化学品株式会社, 抗坏血酸100M) 2mg以外, 通过与实施例3-1中的制造方法相同的制造方法制造了实施例5的含有特力利汀的颗粒。

[0090] [比较例3]

[0091] 除了将乳酸更改为焦亚硫酸钠 (富士胶片和光纯药株式会社, 焦亚硫酸钠) 2mg之外, 通过与实施例3-1中的制造方法相同的制造方法制造了比较例3的含有特力利汀的颗粒。但是, 在配制特力利汀溶液时, 特力利汀离析, 无法配制了溶液。

[0092] [比较例4-1]

[0093] 将乳酸更改为亚硫酸钠 (富士胶片和光纯药株式会社, 亚硫酸钠) 2mg。在使用亚硫酸钠的情况下, 在含有稳定剂的溶剂中添加特力利汀来尝试配制特力利汀溶液时, 特力利汀离析, 无法配制了溶液, 因此将亚硫酸钠作为粉末进行了添加。具体而言, 在溶剂 (纯净水) 100mg中溶解氢溴酸特力利汀 29.48mg而配制了特力利汀溶液。使用乳钵将所获得的特力利汀溶液添加到作为多孔硅氧化合物的含水二氧化硅 (富士化学工业株式会社, Fudisil (注册商标)) 45mg和亚硫酸钠2mg的混合物, 并进行了混合。用流动层造粒干燥机 (株式会社 Powrex, MP-01型) 干燥得到的颗粒, 制造了比较例4-1的含有特力利汀的颗粒。

[0094] [比较例4-2]

[0095] 在溶剂 (纯净水) 90mg中溶解聚乙烯醇 (部分皂化物) (PVA: 三菱化学株式会社, EG-05PW) 10mg, 配制了聚乙烯醇溶液。使用流化床造粒干燥机 (株式会社 Powrex, MP-01型) 将聚乙烯醇溶液喷洒在比较例4-1的含有特力利汀的颗粒, 由此得到了含有特力利汀的造粒物。将含有特力利汀的造粒物用22号筛子过筛, 进行了整粒。将得到的整粒物与L-HPC (信越化学工业株式会社, LH-11) 42.52mg、以及硬脂酸镁 (太平化学产业株式会社, 硬脂酸镁 (植物)) 1.0mg在塑料袋中混合, 用旋转式压片机 (株式会社菊水制作所) 压片, 得到了重量为130mg的比较例4-2的含有特力利汀的片剂。

[0096] 将实施例3~5及比较例4的含有特力利汀的颗粒、或含有特力利汀的片剂在25°C、相对湿度为75%、开放条件下保存了1个月, 或在40°C、相对湿度为75%、密闭条件下, 保存了1个月。使用上述测定方法评价了实施例3~5和比较例4的含有特力利汀的颗粒或含有特力利汀的片剂在刚制造后 (初始) 及保存后的晶型。评价结果如表3所示。另外, 实施例2的含有特力利汀的颗粒或含有特力利汀的片剂的评价结果再次示于表3。

[0097] 【表3】

	剂型	初始	25°C, 75%RH, 开放, 1M	40°C, 75%RH, 密闭, 1M
		晶型	晶型	晶型
[0098] 实施例 2-1	颗粒	非晶质	非晶质	非晶质

[0099]	实施例 2-3	片剂	非晶质	非晶质	非晶质
	实施例 3-1	颗粒	非晶质	非晶质	非晶质
	实施例 3-2	片剂	非晶质	非晶质	非晶质
	实施例 4-1	颗粒	非晶质	非晶质	非晶质
	实施例 4-2	片剂	非晶质	非晶质	非晶质
	实施例 5	颗粒	非晶质	非晶质	-
	比较例 4-1	颗粒	结晶	结晶	结晶
	比较例 4-2	片剂	结晶	结晶	结晶

[0100] 表3的结果表明,在添加了乳酸、盐酸或抗坏血酸的实施例3-5的含有特力利汀的颗粒及含有特力利汀的片剂不仅在刚制造后保存时,而且在开放条件下保存时也能维持非晶质的形态。另一方面,添加了亚硫酸钠的比较例4的含有特力利汀的颗粒及含有特力利汀的片剂,显然不能维持非晶质的形态。

[0101] 然后,筛选了能够维持非晶态的稳定剂,并研究了稳定剂与刚制造后(初始)的含有特力利汀的颗粒的类似物质量之间的关系。

[0102] [实施例6]

[0103] 通过与实施例2-1的制造方法相同的制造方法制造了实施例6的含有特力利汀的颗粒。

[0104] [实施例7]

[0105] 通过与实施例5的制造方法相同的制造方法制造了实施例7的含有特力利汀的颗粒。

[0106] [实施例8]

[0107] 除了代替抗坏血酸而溶解柠檬酸(富士胶片和光纯药株式会社,柠檬酸一水合物)0.5mg来配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例8的含有特力利汀的颗粒。

[0108] [实施例9]

[0109] 除了代替抗坏血酸而溶解酒石酸(山善制药株式会社,DL-酒石酸)0.5mg来配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例9的含有特力利汀的颗粒。

[0110] [实施例10]

[0111] 除了代替抗坏血酸而溶解0.33mg反丁烯二酸(富士胶片和光纯药株式会社,反丁烯二酸)配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例10的含有特力利汀的颗粒。

[0112] [实施例11]

[0113] 除了代替抗坏血酸而溶解苹果酸(扶桑化学工业株式会社,DL-苹果酸)0.5mg来配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例11的含有特力利汀的颗粒。

[0114] [实施例12]

[0115] 除了代替抗坏血酸而溶解L-乳酸(小松屋株式会社,日本药典L-乳酸)0.5mg来配

制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例12的含有特力利汀的颗粒。

[0116] [实施例13]

[0117] 除了代替抗坏血酸而溶解L-乳酸(小松屋株式会社,日本药典L-乳酸)1mg来配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例13的含有特力利汀的颗粒。

[0118] [实施例14]

[0119] 通过与实施例3-1的制造方法相同的制造方法制造了实施例14的含有特力利汀的颗粒。

[0120] [实施例15]

[0121] 除了代替抗坏血酸而溶解L-乳酸(小松屋株式会社,日本药典L-乳酸)3mg来配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7中的制造方法相同的制造方法制造了实施例15的含有特力利汀的颗粒。

[0122] [实施例16]

[0123] 除了代替抗坏血酸而溶解L-乳酸(小松屋株式会社,日本药典L-乳酸)4mg来配制了含有稳定剂的溶剂以外,通过与实施例7的制造方法相同的制造方法制造了实施例16的含有特力利汀的颗粒。

[0124] [实施例17]

[0125] 通过与实施例4-1的制造方法相同的制造方法制造了实施例17的含有特力利汀的颗粒。

[0126] 在25℃、相对湿度为75%、开放的环境下,将实施例6~17的含有特力利汀的颗粒保存了1个月。通过上述测定方法,对晶型进行了评价,并确认了保存后的实施例6~17的含有特力利汀的颗粒维持了非晶质的形态。

[0127] [类似物质量的评价]

[0128] 评价了实施例6~17的含有特力利汀的颗粒在刚制造后(初始)的类似物质量。利用高效液相色谱法计算了各个最大类似物质量和总类似物质量。计算了来自特力利汀的各种类似物质的峰面积相对于通过利用了高效液相色谱法的测定来检测出的所有峰面积之和的比率。各个最大类似物质量表示的是所算出的类似物质的比率中成为最大量的类似物质的比率。另外,总类似物质量表示的是,来自特力利汀的类似物质的峰面积之和相对于通过使用了高效液相色谱法的测定来检测出的所有峰面积之和的比率。评价结果如表4所示。

[0129] 【表4】

[0130]

	稳定剂	各个最大类似物质量 (%)	总类似物质量 (%)	晶型 25°C75%RH, 开放, 1M
实施例 6	无稳定剂	0.53	2.80	非晶质
实施例 7	抗坏血酸 2mg	0.20	0.56	非晶质
实施例 8	柠檬酸水合物 0.5mg	0.05	0.16	非晶质
实施例 9	酒石酸 0.5mg	0.05	0.18	非晶质
实施例 10	反丁烯二酸 0.33mg	0.09	0.33	非晶质
实施例 11	苹果酸 0.5mg	0.05	0.19	非晶质
实施例 12	L-乳酸 0.5mg	0.06	0.24	非晶质
实施例 13	L-乳酸 1mg	0.04	0.17	非晶质
实施例 14	L-乳酸 2mg	0.05	0.18	非晶质
实施例 15	L-乳酸 3mg	0.05	0.20	非晶质
实施例 16	L-乳酸 4mg	0.06	0.25	非晶质
实施例 17	盐酸 0.52mg	0.47	2.54	非晶质

[0131] 由表4的结果可知,在含有有机酸作为稳定剂的实施例7~16的含有特力利汀的颗粒中,与在开放条件下保存后也维持非晶态且不含有稳定剂的实施例6、或含有盐酸作为稳定剂的实施例17的含有特力利汀的颗粒相比,刚制造后(初始)的类似物质量显著降低。

[0132] 此外,研究了当含有有机酸作为稳定剂时,含有特力利汀的片剂是否可以维持非晶质的形态的同时减少刚制造后(初始)的类似物质的量。

[0133] 对于实施例2-3、实施例3-2及实施例4-2的含有特力利汀的片剂,采用上述评价方法评价了刚制造后(初始)的类似物质量。评价结果如表5所示。表5中再次记载实施例2-3、实施例3-2及实施例4-2的晶型的评价结果。

[0134] 【表5】

[0135]

	稳定剂	各个最大类似物质量 (%)	总类似物质量 (%)	晶型 初始	晶型 25°C, 75%RH, 开放, 1M	晶型 40°C, 75%RH, 密闭, 1M
实施例 2-3	无稳定剂	0.53	2.80	非晶质	非晶质	非晶质
实施例 3-2	L-乳酸 2mg	0.04	0.20	非晶质	非晶质	非晶质
实施例 4-2	盐酸 0.52mg	0.48	2.66	非晶质	非晶质	非晶质

[0136] 通过表5的结果可知,在含有作为稳定剂即有机酸的乳酸的实施例3-2的含有特力利汀的片剂中,与在开放条件下保存后也维持非晶态且不含稳定剂的实施例2-3、或含有作为稳定剂的盐酸的实施例4-2的含有特力利汀的片剂相比,刚制造后(初始)的类似物质量显著降低。