

(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
2013 年 11 月 21 日(21.11.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/172297 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/485 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/063278
- (22) 国際出願日: 2013 年 5 月 13 日(13.05.2013)
- (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 2012-110417 2012 年 5 月 14 日(14.05.2012) JP
- (71) 出願人: 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 真下 全(MASHIMO, Akira); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 一尾 俊司(ICHIO, Shunji); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1

号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, 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), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PREPARATION CONTAINING 6,7-UNSATURATED-7-CARBAMOYLMORPHINAN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 6, 7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体含有製剤

(57) Abstract: Provided is a solid preparation in which the elutability and stability of a 6,7-unsaturated-7-carbamoylmorphinan derivative is improved. A solid preparation or a coated solid preparation, which comprises a 6,7-unsaturated-7-carbamoylmorphinan derivative, croscarmellose sodium and iron oxide and does not contain titanium oxide, can have an elution ratio of 85% or more 15 minutes after the start of an elution test and can also have improved stability, particularly photostability.

(57) 要約: 6, 7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体の溶出性および安定性を改善した固形製剤を提供する。6, 7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体、クロスカルメロースナトリウムおよび酸化鉄を含有し、酸化チタンを含有しない固形製剤、被覆固形製剤であれば、溶出試験開始 15 分後の溶出率が 85% 以上となり、また、安定性、特に光安定性を向上することができる。



WO 2013/172297 A1

明 細 書

発明の名称：

6， 7－不飽和－7－カルバモイルモルヒナン誘導体含有製剤

技術分野

[0001] 本発明は、6， 7－不飽和－7－カルバモイルモルヒナン誘導体含有製剤、特に17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5 α -epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonic acidの溶出性、安定性を改善した製剤に関する。

背景技術

[0002] モルヒネ等のオピオイド受容体アゴニストは癌疼痛患者に対して非常に有効な鎮痛剤として使用されているが、副作用として強い悪心、嘔気、嘔吐、便秘、尿閉、痒みなどを誘発する。種々の制吐薬や抗便秘薬が臨床上使用されているが、いずれも十分な効果を示すとは言えず、患者のQOL改善のためにも優れた副作用軽減剤が求められている。

[0003] オピオイド受容体アゴニストの副作用軽減剤として、特許文献1に6， 7－不飽和－7－カルバモイルモルヒナン誘導体（以下、「本誘導体」という場合がある。）が開示されている。本誘導体のうち、特に、上記副作用軽減剤として有効な17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5 α -epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonic acid（化合物A、以下、「本化合物」と言う場合がある。）を含有する固形製剤に関し、配合する添加剤によっては、溶出性、特に溶出試験開始後初期の溶出率が低い場合、薬効が低下する可能性がある。また、製剤を識別する際、色素を添加する必要があるが、本化合物は、色素によっても経時安定性や光安定性が低減する恐れがある。本誘導体以外の化合物を含有する製剤において、溶出性が改善されたこと（特許文献2～6）や化合物の安

定性が改善されたこと（特許文献7～12）が開示されている。しかし、当該文献中の化合物と6，7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体の化学構造は大きく異なり、必ずしも溶出性や安定性が改善されるとは限らない。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：WO2006/126637号国際公開パンフレット
特許文献2：特開平8-333253号公開公報
特許文献3：特表2009-501694号公開公報
特許文献4：WO2009/101940号国際公開パンフレット
特許文献5：特表2004-521146号公開公報
特許文献6：特表2010-270112号公開公報
特許文献7：特表2005-520785号公開公報
特許文献8：特表2005-535671号公開公報
特許文献9：特開2006-306754号公開公報
特許文献10：特開2011-105694号公開公報
特許文献11：特開2010-229075号公開公報
特許文献12：WO2006/38661号国際公開パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 従って、本誘導体や本化合物の溶出性、特に溶出試験初期の溶出率を高め、経時安定性や光安定性が向上した識別性がある製剤の開発が求められていた。

課題を解決するための手段

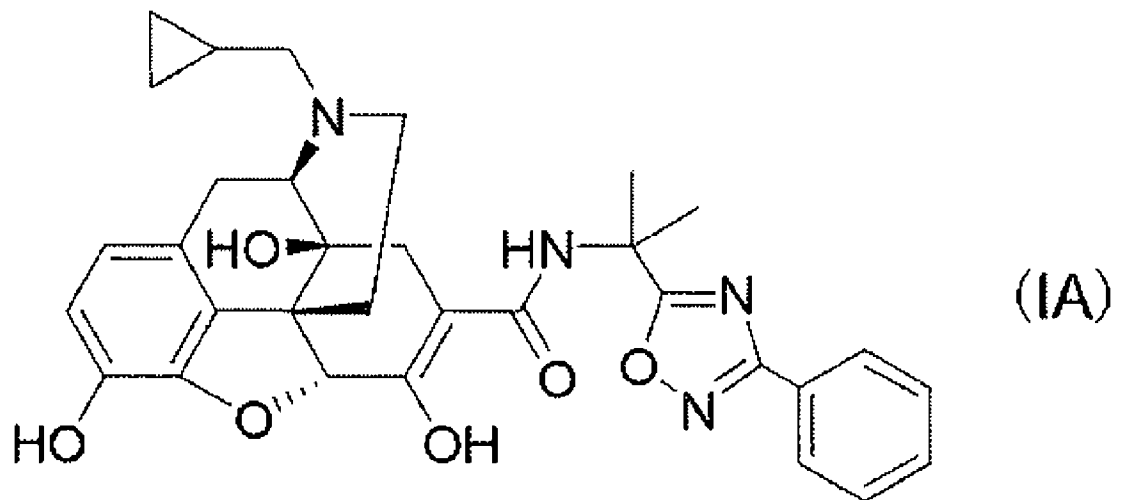
- [0006] 本発明者らは、本誘導体や本化合物を含有する製剤において、溶出性や安定性を向上させるために、鋭意検討した結果、最適な添加物を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリ

ウムまたはクロスポビドンを使用し、色素として酸化チタンを使用せず、酸化鉄、タール色素および天然色素等の色素を使用すれば、溶出性および安定性が顕著に増大し、識別性がある製剤を製造することができる。

[0007] すなわち、本発明は、

(1) 有効成分として式 (I A) :

[化1]



で示される化合物の製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物を含有する固形製剤、

(2) 有効成分として式 (I A) で示される化合物の製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および崩壊剤を含有する上記 (1) 記載の固形製剤、

(3) 有効成分として式 (I A) で示される化合物、その製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および第 15 改正日本薬局方に規定された溶出試験法第 2 法 (パドル法) における試験開始 15 分後の式 (I A) で示される化合物の溶出率を 85% 以上とする崩壊剤を含有する固形製剤、

(4) 有効成分として式 (I A) で示される化合物、その製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および 40℃、相対湿度 75% で 1 ヶ月保存下における式 (I A) で示される化合物の類縁体量が 0.

2%未満とする崩壊剤を含有する固形製剤、

(5) 有効成分として式(IA)で示される化合物、その製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および日本薬局方溶出試験法第2液における試験開始15分後の式(IA)で示される化合物の溶出率を85%以上とし、40℃、相対湿度75%で1ヶ月保存下における式(IA)で示される化合物の類縁体量が0.2%未満とする崩壊剤を含有する上記(3)または(4)記載の固形製剤、

(6) 有効成分が式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物である上記(1)から(5)のいずれかに記載の固形製剤、

(7) 崩壊剤がセルロース系崩壊剤、デンプン系崩壊剤およびビニル系崩壊剤から選択される1以上である上記(1)から(6)のいずれかに記載の固形製剤、

(8) 崩壊剤がセルロース系崩壊剤である上記(7)記載の固形製剤、

(9) セルロース系崩壊剤がナトリウム塩である上記(8)記載の固形製剤、

(10) セルロース系崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである上記(8)記載の固形製剤、

(11) 崩壊剤がビニル系崩壊剤である上記(7)記載の固形製剤、

(12) ビニル系崩壊剤がクロスボビドンである上記(11)記載の固形製剤、

(13) 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物1重量部に対し、崩壊剤を0.25～250重量部含有する上記(6)から(12)のいずれかに記載の固形製剤、

(14) 酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない上記(1)から(13)のいずれかに記載の固形製剤、

- (15) 酸化鉄を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない上記(1)から(13)のいずれかに記載の固形製剤、
- (16) 上記(1)から(15)のいずれかに記載の固形製剤の表面に、被覆層を設けた被覆固形製剤、
- (17) 被覆層中に、酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない上記(16)記載の被覆固形製剤、
- (18) 被覆層中に、酸化鉄を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない上記(16)記載の被覆固形製剤、
- (19) 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物およびクロスカルメロースナトリウムを含有する固形製剤の表面に、被覆層を設け、当該被覆層中に酸化鉄を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない上記(18)記載の被覆固形製剤、
- (20) 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物、ならびに酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない固形製剤、
- (21) 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物を含有した固形製剤の表面に、被覆層を設け、当該被覆層中に酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない被覆固形製剤、
- (22) 酸化鉄が三二酸化鉄および／または黄色三二酸化鉄である上記(14)から(21)のいずれかに記載の固形製剤または被覆固形製剤、
- (23) 固形製剤または被覆固形製剤が錠剤または顆粒剤である上記(1)から(22)のいずれかに記載の固形製剤、
- に関する。

発明の効果

[0008] 本発明の6, 7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体含有製剤は

、製剤中にクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンを含有することによって、初期の溶出、特に溶出試験開始 15 分後の式 (I A) で示される化合物の溶出率を 85 % 以上にすることができる。また、色素として酸化チタンを使用せず、酸化鉄、タール色素および天然色素を使用することによって、経時安定性、光安定性に優れ、識別可能な製剤を製造することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]崩壊剤の種類を変更した場合の本化合物の溶出挙動

[図2]本化合物の含量 (0.1 mg) を変更した場合の本化合物の溶出挙動

[図3]本化合物の含量 (0.2 mg) を変更した場合の本化合物の溶出挙動

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明で使用される有効成分であるオピオイド受容体アゴニストの副作用軽減剤は、通常、6, 7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体、好ましくは前記式 (I A) で示される化合物 (化合物 A)、その製薬上許容される塩、または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物である。より好ましくは、前記式 (I A) で示される化合物の製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物である。

式 (I A) で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式 (I A) で示される化合物と、アルカリ金属 (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属 (例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属 (例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基 (例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等) およびアミノ酸との塩、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安

息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。好ましくは、酸との塩である。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

特に好ましくは、前記式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩、または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物であり、さらに好ましくは、前記式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の結晶、または当該塩の溶媒和物の結晶である。特に好ましくは、17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5 α -epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonic acidである。

前記式(IA)で示される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸の結晶は、吸湿性がなく、安定性も優れており、固形製剤中では、当該結晶状態で存在する。なお、当該化合物、化合物結晶の製造方法、物性等はWO 2006/126637の国際公開パンフレット、WO 2012/063933の国際公開パンフレットの請求の範囲、明細書に記載されている。

[0011] 本化合物である前記式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、すなわち、17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5 α -epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonic acidのpH1または4における水溶解度は、1000 μ g/mL以上であるが、pH7における水溶解度は、pH1または4よりも低下する。

[0012] 本製剤中の本誘導体である式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、特に本化合物の含量は、薬効を生じるような量であればよい。例えば、製剤全量に対して、0.01~20重量%、好ましくは0.025~17.5重量%、より好ましくは0.05~15重量%である。これらの配合量

より多ければ、錠剤を形成できない可能性があり、少なければ、有効成分の分解量が大きくなる恐れがある。

[0013] 本製剤は、崩壊剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されている崩壊剤を使用することができる。例えば、セルロース系崩壊剤、デンプン系崩壊剤およびビニル系崩壊剤がある。セルロース系崩壊剤として、例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロース、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等がある。デンプン系崩壊剤として、例えば、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン等がある。ビニル系崩壊剤として、ポリビニルピロリドン、クロスポビドン等がある。好ましくは、セルロース系崩壊剤、ビニル系崩壊剤であり、セルロース系崩壊剤の場合、より好ましくはクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・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ナトリウム塩である。さらに好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンであり、特に好ましくはクロスカルメロースナトリウムである。

[0014] 崩壊剤の含量は、本化合物、特に式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物1重量部に対し、崩壊剤が0.25~250重量部、好ましくは0.375~225重量部、より好ましくは0.5~200重量部である。製剤全量に対し、通常、1~30重量%、好ましくは2.5~25重量%、より好ましくは5~20重量%である。これらの含量より多ければ、製剤自体が大型化する可能性があり、少なければ、製剤の崩壊性や溶出性が十分得ることができない恐れがある。

[0015] 製剤の溶出性は、一般的に薬物の吸収性に影響するため、溶出試験初期における溶出性が高いことが好ましい。本製剤の溶出試験初期の溶出性は、崩壊剤によって大きく影響をうける。例えば、コーティング剤被覆前の製剤（以下、「固形製剤」ということがある）について、日本薬局方第15改正の一般試験法の溶出試験法第2法（パドル法）をおこなった場合、1）溶出試験15分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常85%以上、好ましくは87.5%以上、より好ましくは90%以上であり、2）溶出試験5分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常60%以上、好ましくは62.5%以上、より好ましくは65%以上であり、溶出試験15分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常85%以上、好ましくは87.5%以上、より好ましくは90%以上であり、3）溶出試験5分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常60%以上、好ましくは62.5%以上、より好ましくは65%以上であり、溶出試験15分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常85%以上、好ましくは87.5%以上、より好ましくは90%以上であり、溶出試験30分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常90%以上、好ましくは92.5%以上、より好ましくは95%以上であり、4）溶出試験15分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常85%以上、好ましくは87.5%以上、より好ましくは90%以上であり、溶出試験30分後の式（IA）で示される化合物の溶出率は通常90%以上、好ましくは92.5%以上、より好ましくは95%以上である。

[0016] 本発明製剤における崩壊性は、崩壊剤によって大きく影響をうけ、当該化合物が生体内で効率よく吸収するのに適した崩壊性であればよい。例えば、本発明の固形製剤について、日本薬局方第15改正の一般試験法の崩壊性試験をおこなった場合、崩壊時間が通常120秒以下、好ましくは115秒以下、より好ましくは110秒以下である。

[0017] 本発明製剤における本化合物の類縁体は、崩壊剤によって大きく影響をうける。主な類縁体としては、式（IA）で示される化合物の水酸化体である

。例えば、40℃、75%相対湿度下に1ヶ月間固形製剤を保存した場合、本化合物に対する全ての類縁体（以下、「総類縁体」ということがある。）の合計が通常0.3%未満、好ましくは0.25%未満、より好ましくは0.2%未満である。この類縁体量より多ければ、毒性が生じる恐れがある。

[0018] 本製剤は、賦形剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されているに収載されている賦形剤を使用することができるが、好ましくは、直打法により打錠可能な賦形剤であればよい。例えば、D-マンニトール、粉末還元麦芽糖水飴、ぶどう糖、果糖、乳糖、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、白糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、麦芽糖（マルトース）、還元麦芽糖、粉飴、水飴、果糖、ラクチュロース、還元乳糖、ラクチトール、蜂蜜糖、D-ソルビトール、キシリトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。好ましくは、D-マンニトールである。

[0019] 賦形剤の含量は、製剤全量に対し、通常、50～95重量%、好ましくは60～92.5重量%、より好ましくは70～90重量%である。これらの含量より多ければ、製剤自体が大型化する可能性があり、少なければ錠剤が形成できない恐れがある。

[0020] 本製剤は、滑沢剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されている滑沢剤を使用することができる。例えば、ステアリン酸金属塩、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、含水二酸化ケイ素等が挙げられるが、好ましくはステアリン酸金属塩である。ステアリン酸金属塩としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等が挙げられるが、好ましくは、ステアリン酸マグネシウムである。

[0021] 滑沢剤の含量は、製剤全量に対し、通常、0.05～10重量%、好ましくは0.075～7.5重量%、より好ましくは0.1～5重量%である。

これらの含量より多ければ、溶出性が低下する可能性があり、少なければ、錠剤を製造できない恐れがある。

[0022] 本製剤は、色素または着色剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されている色素や着色剤を使用することができる。例えば、酸化鉄、タール色素および天然色素等が挙げられる。酸化鉄としては、三二酸化鉄、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄等がある。タール色素としては、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用青色1号アルミニウムレーキ、食用赤色3号アルミニウムレーキ、食用青色1号、食用青色2号、食用黄色4号、食用黄色5号、食用赤色102号、食用赤色2号、食用赤色3号等がある。天然色素としては、ウコン抽出液、 β -カロチン、カロチン液、銅クロロフィリンナトリウム、銅クロロフィル、ハダカムギ緑葉エキス末、裸麦緑葉青汁乾燥粉末、裸麦緑葉抽出エキス等がある。ただし、本化合物、特に式(IA)のp-ートルエンルスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該化合物若しくは当該酸付加塩の溶媒和物が経時保存下や光照射下において分解する色素を含有しないことが望ましい。例えば、本化合物および酸化チタンを含有した製剤に光を照射すると、類縁化合物の量が増加する。従って、製剤中に実質的に酸化チタンを含有しないことが望ましい。「実質的に酸化チタンを含有しない」とは、製剤全量に対し酸化チタンの量が0.001重量%未満である。

[0023] 色素として一般的に使用される酸化チタンは、紫外線を照射した場合、水および酸素の存在下でフリーラジカルを発生する。このフリーラジカルは、強力な酸化力を有し、化合物によっては酸化体を生じる場合がある。本化合物もこのフリーラジカルによって、類縁化合物が増加したと推測されるので、フリーラジカルを発生しない色素を選択した。

[0024] 色素または着色剤の含量は、本化合物、特に式(IA)のp-ートルエンルスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該化合物若しくは当該酸付加塩の溶媒和物1重量部に対し、色素または着色剤が、通常、0.001~1重量部、好ましくは0.0025~0.75重量部、より好ましくは0.05

～0.5重量部である。製剤全量に対し、通常、製剤全量に対し、0.001～2重量%、好ましくは0.0025～1.5重量%、より好ましくは0.005～1重量%である。

[0025] 本製剤は、コーティング剤を製剤表面に被覆してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されているコーティング剤を使用することができる。例えば、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、PVAコポリマー、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、オパドライ、カルナバロウ、カルボキシビニルポリマー、乾燥メタクリル酸コポリマー、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ステアリルアルコール、セラック、セタノール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー、2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー等が挙げられるが、好ましくは、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）である。なお、本明細書中では、コーティング剤被覆後の製剤を「被覆固形製剤」、コーティング剤を被覆した層を「被覆層」という。

[0026] コーティング剤の含量は、製剤全量に対し、通常、0.1～10重量%、好ましくは0.25～7.5重量%、より好ましくは0.5～5重量%である。これらの含量より多ければ、薬物の溶出速度が低下する恐れがあり、少なければ、コーティング皮膜が破損する恐れがある。

[0027] 色素または着色剤は、固形製剤中に含有してもよいが、被覆固形製剤中の

固形製剤および／または被覆層中に含有してもよい。

[0028] コーティングの作業を効率よく行うために、コーティング剤中に可塑剤や凝集防止剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に収載されているものを使用することができる。例えば、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール8000、マクロゴール20000、マクロゴール35000等のマクロゴール（平均分子量1000～35000のポリエチレングリコール）、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ヒマシ油及びタルク等が挙げられる。ただし、本誘導体、とりわけ式I Aのp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該化合物若しくは当該酸付加塩の溶媒和物、特に本化合物が分解する可塑剤や凝集防止剤を含有しないことが望ましい。例えば、本製剤中に実質的にクエン酸トリエチルを含有しないことが望ましい。「実質的にクエン酸トリエチルを含有しない」とは、製剤全量に対しクエン酸トリエチルの量が0.001重量%未満であることをいう。

[0029] 本製剤は、さらに必要であれば、上述以外の添加剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に収載されている添加剤を使用することができる。また、これらの添加剤の含量は、任意の割合でよい。上述以外の添加剤としては、例えば、結合剤、香料、流動化剤、矯味剤等が挙げられる。

結合剤として、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、アラビアゴム、アラビアゴム末、ゼラチン、カンテン、デキストリン、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース等が挙げられる。

香料として、例えば、オレンジエッセンス、オレンジ油、カラメル、カンフル、ケイヒ油、スペアミント油、ストロベリーエッセンス、チョコレートエッセンス、チェリーフレーバー、トウヒ油、パインオイル、ハッカ油、バニラフレーバー、ビターエッセンス、フルーツフレーバー、ペパーミントエッセンス、ミックスフレーバー、ミントフレーバー、メントール、レモンパウダー、レモン油、ローズ油等が挙げられる。

流動化剤として、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、タルク等が挙げられる。

矯味剤として、例えば、アスパルテーム、スクラロース、グリシン、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、希塩酸、クエン酸およびその塩、無水クエン酸、L-グルタミン酸およびその塩、コハク酸およびその塩、酢酸、酒石酸およびその塩、炭酸水素ナトリウム、フマル酸およびその塩、リンゴ酸およびその塩、氷酢酸、イノシン酸二ナトリウム、ハチミツ等が挙げられる。

[0030] 上記の有効成分および添加剤は、活性成分の溶出性、安定性が低減しない範囲であれば、通常、任意の量を単独あるいは混合して使用することができる。固形製剤において、好ましい活性成分および添加剤の組合せは、1) 本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、2) 本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄、3) 本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトール、4) 本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、5) 本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／マンニトール、6) 本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／マンニトール／ステアリン酸マグネシウムであり、いずれの組合せでも、酸化チタンを含有しない。被覆固形製剤において、活性成分および添加剤の組合せは、固形製剤の部分が上記1)～4)であり、被覆層の部分が1) ヒプロメロース、2) ヒプロメロース／酸化鉄であり、いずれの組合せでも、製剤中に

酸化チタンが実質的に含有しない。

[0031] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンの組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対し、クロスカルメロースまたはクロスポビドンが 0.25～250 重量部、好ましくは 0.375～225 重量部、より好ましくは 0.5～200 重量部である。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 1～30 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 2.5～25 重量%、より好ましくは本誘導体が 0.05～15 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 5～20 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0032] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対し、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 0.25～250 重量部、好ましくは 0.375～225 重量部、より好ましくは 0.5～200 重量部であり、酸化鉄が通常、0.001～1 重量部、好ましくは 0.0025～0.75 重量部、より好ましくは 0.05～0.5 重量部である。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 1～30 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 2.5～25 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 5～20 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0033] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトールの組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は

上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0034] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウムの組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.05～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.075～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.1～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0035] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナト

リウムまたはクロスポビドンの含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0036] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0037] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトール、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化

合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロス
ポビドンが1～30重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトール
が50～95重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本
化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまた
はクロスポビドンが2.5～25重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重
量%、マンニトールが60～92.5重量%、ヒプロメロースが0.25～
7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカ
ルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、酸化鉄が0
.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ヒプロメロースが
0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0038] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビ
ドン／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、当該固形製剤の表
面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて
、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポ
ビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれ
ぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロ
ースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、酸化鉄が0.00
1～2重量%、マンニトールが50～95重量%、ステアリン酸マグネシウ
ムが0.05～10重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好まし
くは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウ
ムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、酸化鉄が0.0025～1
.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ステアリン酸マグネシ
ウムが0.075～7.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量
%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロース
ナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、酸化鉄が0.005～
1重量%、マンニトールが70～90重量%、ステアリン酸マグネシウムが
0.1～5重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸
化チタンが含有しない。

[0039] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 1～30 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 2.5～25 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 5～20 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0040] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 1～30 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 2.5～25 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 5～20 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0041] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトール、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 1～30 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、マンニトールが 50～95 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 2.5～25 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、マンニトールが 60～92.5 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 5～20 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%、マンニトールが 70～90 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0042] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 1～30 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、マンニトールが 50～95 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.05～10 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが 2.5～25 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、マンニトールが 60～92.5 重量%、ステアリン酸

マグネシウムが0.075～7.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.1～5重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0043] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／マンニトール、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、マンニトールが50～95重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、マンニトールが70～90重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%、酸化鉄が0.005～1重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0044] 固形製剤が本化合物／クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対するクロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン、酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが1～30重量%、マンニトールが5

0～95重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが2.5～25重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドンが5～20重量%、マンニトールが70～90重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.1～5重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%、酸化鉄が0.005～1重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0045] 固形製剤が本化合物／酸化鉄の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対し、酸化鉄が通常、0.001～1重量部、好ましくは0.0025～0.75重量部、より好ましくは0.05～0.5重量部である。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0046] 固形製剤が本化合物／酸化鉄／マンニトールの組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0047] 固形製剤が本化合物／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウムの組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物

が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.05～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.075～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.1～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0048] 固形製剤が本化合物／酸化鉄、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0049] 固形製剤が本化合物／酸化鉄／マンニトール、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0050] 固形製剤が本化合物／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロースの被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、マンニトールが 50～95 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.05～10 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、マンニトールが 60～92.5 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.075～7.5 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%、マンニトールが 70～90 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.1～5 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0051] 固形製剤が本化合物、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0052] 固形製剤が本化合物／酸化鉄、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、好ましくは本

化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0053] 固形製剤が本化合物／酸化鉄／マンニトール、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0054] 固形製剤が本化合物／酸化鉄／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物1重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が0.01～20重量%、酸化鉄が0.001～2重量%、マンニトールが50～95重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.05～10重量%、ヒプロメロースが0.1～10重量%、好ましくは本化合物が0.025～17.5重量%、酸化鉄が0.0025～1.5重量%、マンニトールが60～92.5重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.075～7.5重量%、ヒプロメロースが0.25～7.5重量%、より好ましくは本化合物が0.05～15重量%、酸化鉄が0.005～1重量%、マンニトールが70～90重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.1～5重量%、ヒプロメロースが0.5～5重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含

有しない。

[0055] 固形製剤が本化合物／マンニトール、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、マンニトールが 50～95 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、マンニトールが 60～92.5 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、マンニトールが 70～90 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0056] 固形製剤が本化合物／マンニトール／ステアリン酸マグネシウム、当該固形製剤の表面を被覆する被覆層がヒプロメロース／酸化鉄の被覆固形製剤の組み合わせにおいて、本化合物 1 重量部に対する酸化鉄の含有量は上記の通りである。また、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、通常、本化合物が 0.01～20 重量%、マンニトールが 50～95 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.05～10 重量%、ヒプロメロースが 0.1～10 重量%、酸化鉄が 0.001～2 重量%、好ましくは本化合物が 0.025～17.5 重量%、マンニトールが 60～92.5 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.075～7.5 重量%、ヒプロメロースが 0.25～7.5 重量%、酸化鉄が 0.0025～1.5 重量%、より好ましくは本化合物が 0.05～15 重量%、マンニトールが 70～90 重量%、ステアリン酸マグネシウムが 0.1～5 重量%、ヒプロメロースが 0.5～5 重量%、酸化鉄が 0.005～1 重量%であり、製剤中に酸化チタンが実質的に含有しない。

[0057] 本発明製剤の剤形は、通常、日本薬局方の製剤通則に規定されている固形製剤であればよいが、好ましくは錠剤である。錠剤としては、通常の錠剤の

他、薬物の溶出を抑制する徐放性錠剤、口腔内で咀嚼可能なチュアブル錠剤、口腔内で崩壊する口腔内崩壊錠剤が挙げられる。

[0058] 本発明製剤は、光に対しても安定である。主な類縁体は、式（I A）で示される化合物のケトカルボン酸体である。例えば、本発明の固形製剤、被覆固形製剤に120万ルクスの光を照射した場合、光照射後の類縁体の増加量は、光照射前に対し、通常0.4%未満、好ましくは0.35%未満、より好ましくは0.3%未満である。

[0059] 本発明製剤は、固形製剤であればよい。例えば、顆粒剤、錠剤、細粒剤、丸剤等であればよいが、好ましくは顆粒剤または錠剤である。

[0060] 本発明製剤のうち顆粒剤の製造方法は、本化合物の溶出性が高く、類縁体を低減できる方法であれば、特に制限されないが、例えば以下の方法で製造することができる。すなわち、本化合物、崩壊剤、賦形剤等の添加剤を混合して、混合末を製造後、当該混合末を造粒する方法である。

[0061] 上記、本化合物、賦形剤、崩壊剤等を含有する混合末を造粒する方法としては、1) 当該混合末を水等で練合した後、押し出し造粒する方法、2) 当該混合末に水等を噴霧し、流動層造粒する方法、3) 当該混合末に水等で、攪拌造粒する方法、4) 当該混合末に水等を噴霧し、転動造粒する方法、5) 当該混合末に水等を噴霧し、転動流動造粒する方法等があるが、これらに限られるものではない。顆粒剤を得る場合、水以外にも有機溶媒（エタノール、アセトン、エチルアルコール、プロピルアルコール等）、および水と有機溶媒の混合溶媒のいずれで造粒してもよい。また、顆粒剤を製造後、当該顆粒剤にコーティング剤を被覆することによって、顆粒剤を被覆することもできる。

[0062] 本製剤のうち錠剤の製造方法は、本化合物の溶出性が高く、類縁体を低減できる方法であれば、特に制限されないが、例えば以下の方法で製造することができる。すなわち、1) 本化合物、崩壊剤、賦形剤等の添加剤を混合して、混合末を造粒して造粒物とした後、当該造粒物を打錠機で打錠する方法、2) 本化合物、崩壊剤、賦形剤等の添加剤を混合して、混合末を製造後、

当該混合末を打錠機で打錠する方法である。打錠機としては、単発打錠機、ロータリー式打錠機等を用いることができる。

[0063] 錠剤の表面に、コーティング剤を被覆し、被覆層を形成する場合がある。コーティング剤を被覆する方法としては、コーティングパンで錠剤を被覆する方法がある。

[0064] 錠剤の形状としては、どのような形状も採用することができ、例えば丸形、楕円形、球形、棒状型、ドーナツ型の形状の錠剤とすることができる。また、積層錠、有核錠などであってもよいが、好ましくは製造法が簡便な単層錠が好ましい。さらには、識別性向上のためのマーク、文字などの刻印さらには分割用の割線を付けてもよい。

実施例

[0065] 以下、実施例、比較例および参考例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらによって制限されるものではない。実施例、比較例および参考例の錠剤は、下記方法によって、製造し、その製剤を経時保存後、溶出率、崩壊時間および類縁体量を測定した。

(1) 崩壊剤の影響 (実施例 1、2、比較例 1、2)

本化合物を含有する製剤における崩壊剤の影響を調べるために、崩壊剤を変更した表 1 記載の製剤を製造し、1) 溶出性、2) 類縁体量を測定した。

a. 錠剤製造法

表 1 に示す量の本化合物、D-マンニトール、崩壊剤およびステアリン酸マグネシウムを篩過、混合し、混合末を得た。この混合末を単発打錠機によって打錠した。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム (アクチゾル、FMC 社製)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学社製)、クロスポビドン (コリドン CL-M、BASF 社製) およびカルメロースカルシウム (CMC-Ca、五徳薬品社製) を使用した。なお、本化合物は、p-トルエンスルホン酸塩であり、式 (IA) で示される化合物の量としては、10.00 mg である。

b. 溶出性試験法

日本薬局方第15改正一般試験法 溶出試験法（溶出試験第2液、pH6.8、パドル法）にて、式（IA）の化合物の溶出率を測定した。また、式（IA）の化合物の濃度は、紫外可視吸光度計（8453型、アジレント社製、波長220nm）によって測定した。

c. 総類縁体測定法

製造した錠剤を40℃、75%相対湿度下、1ヶ月保存し、経時保存後の錠剤中の総類縁体量（主に式（IA）で示される化合物の水酸化体）を測定した。総類縁体量の測定法は、HPLC法（波長：240nm、カラム：L-column ODS（充填剤5μm、4.6×250mm、化学物質評価研究機構製）、カラム温度：45℃、移動相：A) pH5.5の20mmol/Lリン酸塩緩衝液/HPLC用アセトニトリル混液＝9：1、B) HPLC用アセトニトリル/HPLC用メタノール混液＝1：1のグラジエント法、流量：1.0mL/分）によって測定した。

d. 結果

[表1]

(単位mg)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
本化合物	13.02	13.02	13.02	13.02
D-マンニトール	75.98	75.98	75.98	75.98
クロスカルメロースナトリウム	10.00	—	—	—
クロスポビドン	—	10.00	—	—
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	10.00	—
カルメロースカルシウム	—	—	—	10.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.0	100.0	100.0	100.0
総類縁体量(%)	0.12	—	0.11	0.30

式（IA）化合物の総類縁体量を表1に示す。また、溶出試験開始後の溶出挙動を図1に示す。その結果、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである場合（実施例1）、総類縁体量が最も少なかった。また、崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンである場合、溶出試験開始15分後の溶出率は、85%以上であり、特にクロスカルメロースナトリウムである場合、溶出試験開始5分後の溶出率は、60%以上であり、溶出試験開

始 15 分後の溶出率は、85%以上である。

[0066] (2) 製剤中の含有薬物量の影響 (実施例 3)

製剤中の薬物含有量の影響を調べるために、表 2 記載の錠剤を製造し、溶出率を測定した。

a. 錠剤製造法

本化合物、クロスカルメロースナトリウム (アクチゾル、FMC 社製)、D-マンニトールおよびステアリン酸マグネシウムの量を表 2 に示す。本化合物の量は、0.1 重量%とした。錠剤製造法は、前述と同様である。なお、本化合物は、p-トルエンスルホン酸塩であり、式 (1A) で示される化合物の量としては、0.1 mg である。

[表2]

(単位 mg)	
	実施例 3
本化合物	0.1302
D-マンニトール	107.2698
クロスカルメロースナトリウム	12.00
ステアリン酸マグネシウム	0.60
合計	120.00

b. 溶出率測定法

前述と同様である。

c. 結果

実施例 3 の溶出挙動を図 2 に示す。実施例 3 製剤の溶出試験開始 5 分後の溶出率は、ともに 60%以上であり、15 分後の溶出率は 85%以上であり、実施例 1 の製剤の溶出挙動とほぼ同じであった。

[0067] (3) 製剤中の色素の影響 (参考例 1、2、比較例 3、実施例 4)

製剤中の色素の影響を調べるために、表 3 記載の錠剤を製造し、類縁体量を測定した。

a. 錠剤製造法

表 3 に示す量の本化合物、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを篩過、混合し、混合末を得た。この

混合末を単発打錠機によって打錠し、素錠を製造した。その後、コーティングパン（４８型ハイコーター、フロイント社製）によって、素錠にヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、タルクおよび色素を含有したコーティング液によって被覆した。色素は、酸化チタン（フロイント産業社製）、三二酸化鉄（癸巳化成社製）を使用した。なお、本化合物は、p-トルエンスルホン酸塩であり、式（ⅠＡ）で示される化合物の量としては、０．１ｍｇである。

b. 類縁体測定法

製造した錠剤に１２０万ルクスの光を照射し、その後錠剤中の類縁体増加量（主に式（ⅠＡ）で示される化合物のケトカルボン酸体）を測定した。総類縁体量の測定法は、HPLC法（波長：２４０nm、カラム：L-column ODS（充填剤５μm、４．６×２５０mm、化学物質評価研究機構製）、カラム温度：４５℃、移動相：A) pH5.5の２０mmol/Lリン酸塩緩衝液／HPLC用アセトニトリル混液＝９：１、B) HPLC用アセトニトリル／HPLC用メタノール混液＝１：１のグラジエント法、流量：１．０mL／分）によって測定した。なお、光照射前の類縁体量は０．０８％であった。

c. 結果

[表3]

(単位mg)

	参考例 1	参考例 2
本化合物	0.1302	0.1302
D-マンニトール	88.8698	88.8698
クロスカルメロースナトリウム	10.00	10.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00
素錠合計	100.0	100.0
ヒプロメロース	—	2.8
タルク	—	1.2
酸化チタン	—	—
三二酸化鉄	—	—
合計	100.0	104.0
120万ルクス照射下の類縁体増加量(%)	0.27	0.22

	比較例 3	実施例 4
本化合物	0.1302	0.1302
D-マンニトール	88.8698	88.8698
クロスカルメロースナトリウム	10.00	10.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00
素錠合計	100.0	100.0
ヒプロメロース	2.8	2.8
タルク	0.32	1.2
酸化チタン	0.88	—
三二酸化鉄	—	0.04
合計	104.0	104.04
120万ルクス照射下の類縁体増加量(%)	1.46	0.18

表3に示す通り、色素を添加せずヒプロメロースおよびタルクを被覆した参考例2は、被覆層を有しない参考例1と比較し、類縁体増加量はほとんど変わらなかった。しかし、ヒプロメロース、タルクおよび色素として酸化チタンを被覆した比較例3は、類縁体量が著しく増加した。一方、色素として三二酸化鉄を被覆した実施例4の場合、類縁体量は、比較例3、被覆層を有しない参考例1、色素を含有しない参考例2よりも低減した。

[0068] (3) 製剤中の含有薬物量の影響(実施例5)

製剤中の薬物含有量の影響を調べるために、表4記載の錠剤を製造し、溶出率を測定した。

a. 錠剤製造法

表4に示す量の本化合物、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリ

ウムおよびステアリン酸マグネシウムを篩過、混合し、混合末を得た。この混合末を単発打錠機によって打錠し、素錠を製造した。その後、コーティングパン（４８型ハイコーター、フロイント社製）によって、素錠にヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、タルクおよび色素を含有したコーティング液によって被覆した。色素は、三二酸化鉄（癸巳化成社製）を使用した。なお、本化合物は、p-トルエンスルホン酸塩であり、式（ⅠＡ）で示される化合物の量としては、０．２ｍｇである。

[表4]

(単位mg)	
	実施例 5
本化合物	0.2604
D-マンニトール	107.1396
クロスカルメロースナトリウム	12.00
ステアリン酸マグネシウム	0.60
素錠合計	120.00
ヒプロメロース	3.2
タルク	1.30
三二酸化鉄	0.05
合計	124.55

b. 溶出率測定法

前述と同様である。

c. 結果

実施例 5 の溶出挙動を図 3 に示す。実施例 5 製剤の溶出試験開始 5 分後の溶出率は、ともに 60%以上であり、15 分後の溶出率は 85%以上であり、実施例 1 の製剤の溶出挙動とほぼ同じであった。

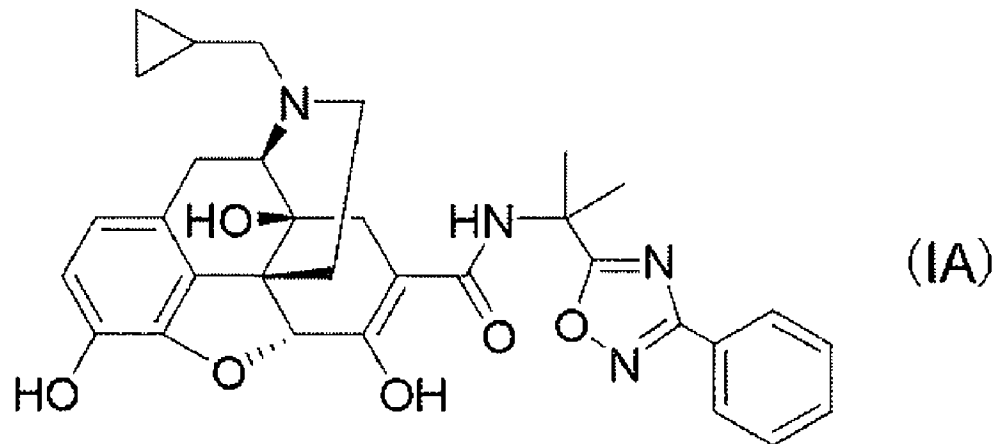
産業上の利用可能性

[0069] 崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウムを使用した場合、6, 7-不飽和-7-カルバモイルモルヒナン誘導体の溶出性を改善することができた。さらに、色素として酸化チタンを使用せず、酸化鉄を使用した場合、類縁体量を低減することができ、製剤の識別も可能となった。

請求の範囲

[請求項1] 有効成分として式 (I A) :

化 1



で示される化合物の製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物を含有する固形製剤。

[請求項2] 有効成分として式 (I A) で示される化合物の製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および崩壊剤を含有する請求項 1 記載の固形製剤。

[請求項3] 有効成分として式 (I A) で示される化合物、その製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および第 1 5 改正日本薬局方に規定された溶出試験法第 2 法 (パドル法) における試験開始 1 5 分後の式 (I A) で示される化合物の溶出率を 8 5 % 以上とする崩壊剤を含有する固形製剤。

[請求項4] 有効成分として式 (I A) で示される化合物、その製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および 4 0 °C、相対湿度 7 5 % で 1 ヶ月保存下における式 (I A) で示される化合物の類縁体量が 0 . 2 % 未満とする崩壊剤を含有する固形製剤。

[請求項5] 有効成分として式 (I A) で示される化合物、その製薬上許容される塩または当該化合物若しくは当該塩の溶媒和物、および日本薬局方溶出試験法第 2 液における試験開始 1 5 分後の式 (I A) で示される化

化合物の溶出率を85%以上とし、40℃、相対湿度75%で1ヶ月保存下における式(IA)で示される化合物の類縁体量が0.2%未満とする崩壊剤を含有する請求項3または4記載の固形製剤。

[請求項6] 有効成分として式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物である請求項1～5のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項7] 崩壊剤がセルロース系崩壊剤、デンプン系崩壊剤およびビニル系崩壊剤から選択される1以上である請求項1～6のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項8] 崩壊剤がセルロース系崩壊剤である請求項7記載の固形製剤。

[請求項9] セルロース系崩壊剤がナトリウム塩である請求項8記載の固形製剤。

[請求項10] セルロース系崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである請求項8記載の固形製剤。

[請求項11] 崩壊剤がビニル系崩壊剤である請求項7記載の固形製剤。

[請求項12] ビニル系崩壊剤がクロスポビドンである請求項11記載の固形製剤。

[請求項13] 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物1重量部に対し、崩壊剤を0.25～250重量部含有する請求項6～12のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項14] 酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない請求項1～13のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項15] 酸化鉄を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない請求項1～13のいずれかに記載の固形製剤。

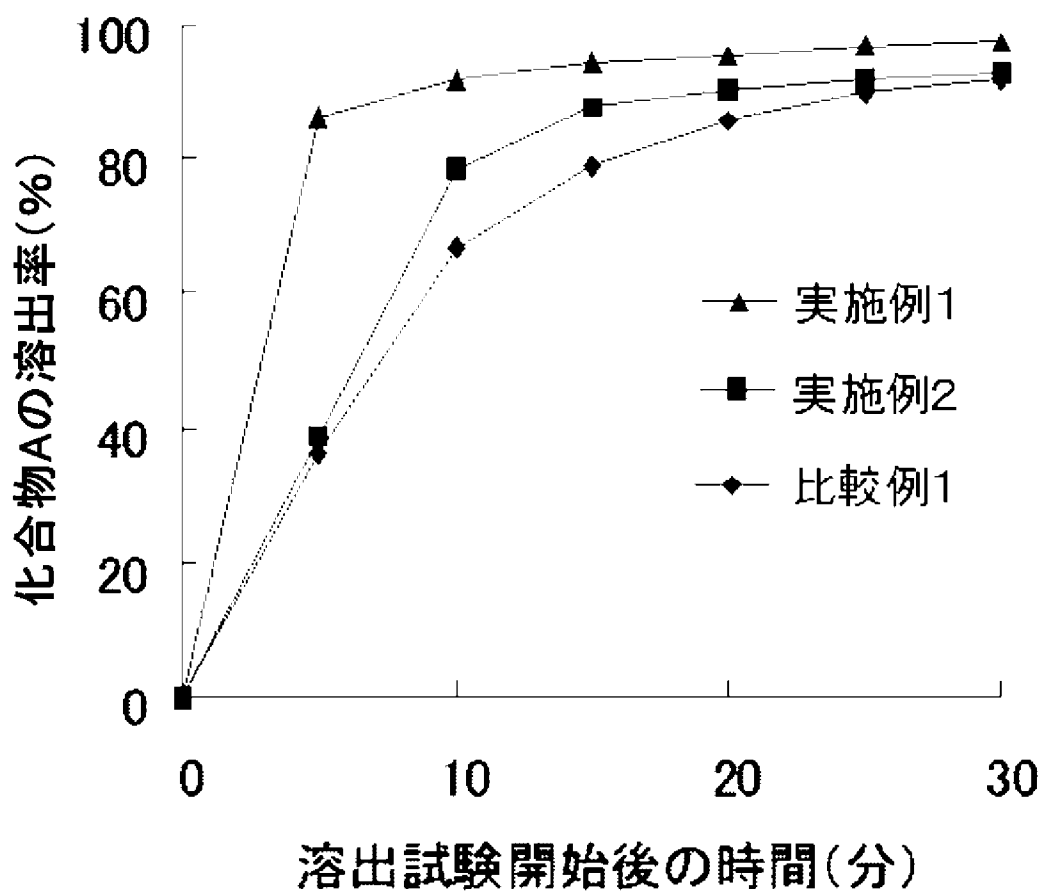
[請求項16] 請求項1～15のいずれかに記載の固形製剤の表面に、被覆層を設けた被覆固形製剤。

[請求項17] 被覆層中に、酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない請求項16記載の被覆

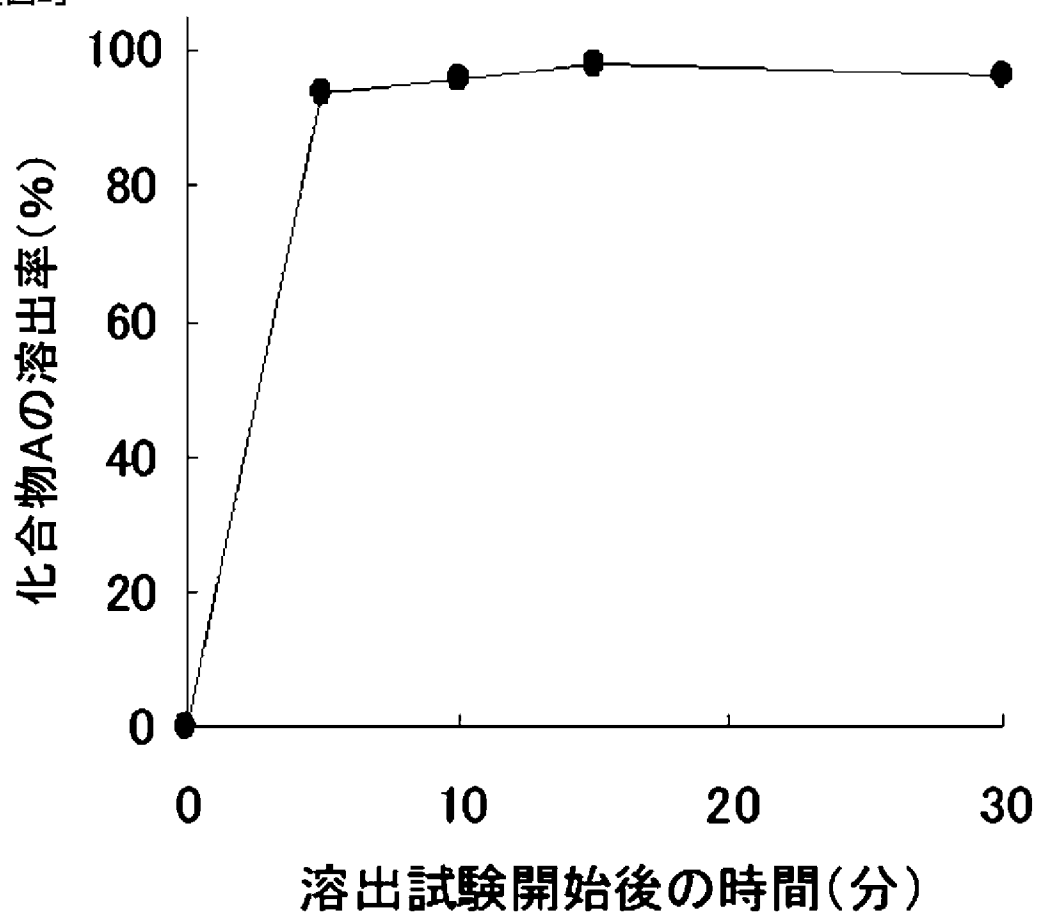
固形製剤。

- [請求項18] 被覆層中に、酸化鉄を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない請求項16記載の被覆固形製剤。
- [請求項19] 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物およびクロスカルメロースナトリウムを含有する固形製剤の表面に、被覆層を設け、当該被覆層中に酸化鉄を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない請求項18記載の被覆固形製剤。
- [請求項20] 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物、ならびに酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない固形製剤。
- [請求項21] 式(IA)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩若しくは塩酸塩または当該塩の溶媒和物を含有した固形製剤の表面に、被覆層を設け、当該被覆層中に酸化鉄、タール色素および天然色素から選択される1以上を含有し、実質的に酸化チタンを含有しない被覆固形製剤。
- [請求項22] 酸化鉄が三二酸化鉄および／または黄色三二酸化鉄である請求項14～21のいずれかに記載の固形製剤または被覆固形製剤。
- [請求項23] 固形製剤または被覆固形製剤が錠剤または顆粒剤である請求項1～22のいずれかに記載の固形製剤。

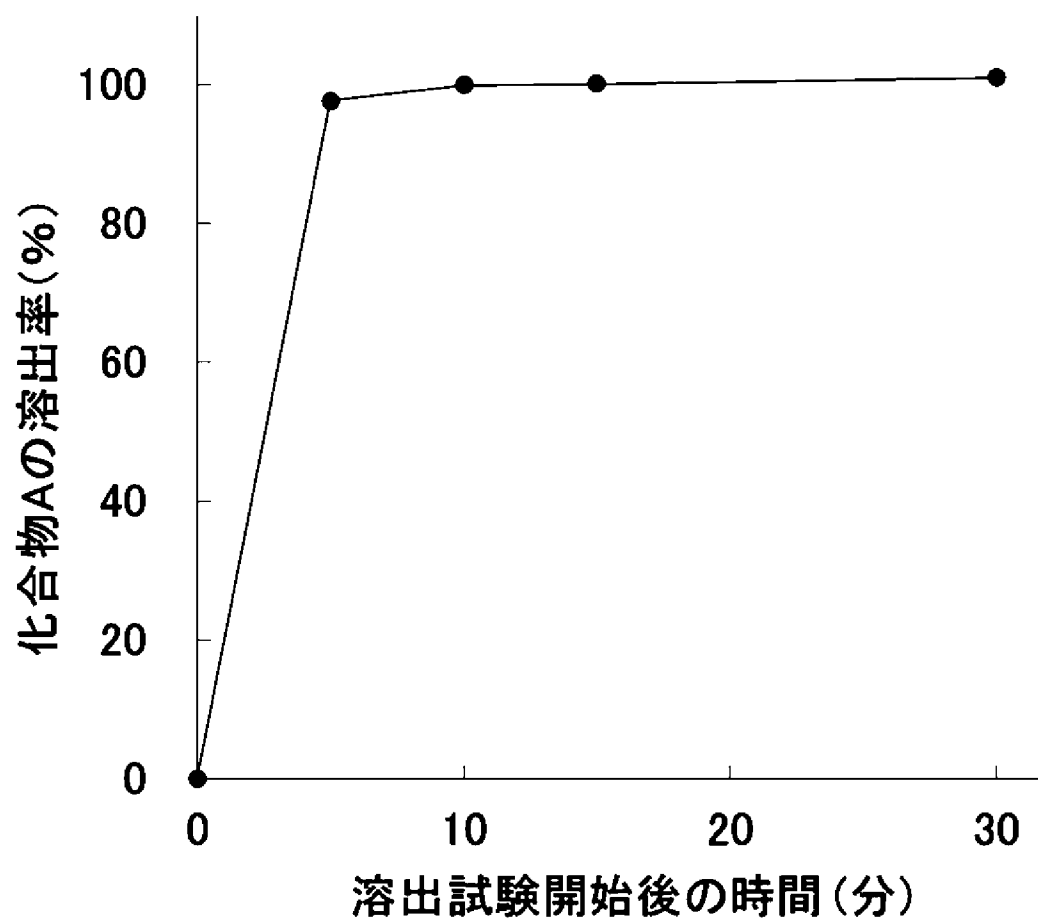
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/063278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/485(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/28(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K31/485, A61K9/16, A61K9/28, A61K9/48, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2006/126637 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 30 November 2006 (30.11.2006), claims 1, 8, 9; paragraphs [0001], [0012], [0044]; table 67; pharmaceutical preparation examples 1 to 3 & WO 2006/126529 A1 & EP 1889848 A1 & US 2009/0203723 A1 & US 2012/0135978 A1 & CA 2609733 A1 & CN 101228172 A & KR 2008014791 A & AU 2006250390 A1 & MX 2007014588 A & RU 2007148412 A & TWI 311056 B	1-10, 13, 23 11, 12, 16 14, 15, 17-22

☒ 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
28 June, 2013 (28.06.13)

Date of mailing of the international search report
09 July, 2013 (09.07.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/063278

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2010/047381 A1 (Toray Industries, Inc.), 29 April 2010 (29.04.2010), paragraphs [0009], [0011] & EP 2356989 A1 & US 2012/0114752 A1 & CA 2740476 A1 & CN 102196811 A & KR 2011074613 A & AU 2009307367 A & MX 2011004307 A	11, 12, 16 1-10, 13-15, 17-23
Y A	WO 2008/143240 A1 (Toray Industries, Inc.), 27 November 2008 (27.11.2008), paragraph [0039] & EP 2168579 A1 & US 2010/0215750 A1 & CA 2687558 A1 & CN 101848713 A & KR 2010017119 A & AU 2008254038 A	11, 12, 16 1-10, 13-15, 17-23
A	WO 2008/133330 A1 (Toray Industries, Inc.), 06 November 2008 (06.11.2008), paragraph [0037] & EP 2151241 A1 & US 2010/0120815 A1 & CA 2685131 A1 & CN 101686976 A & KR 2010015582 A & AU 2008244936 A & MX 2009011554 A	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/063278

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1-10, 13 and 23 are disclosed in the following document 1 and cannot be considered to be novel, and therefore, these inventions have no special technical feature.

Document 1: WO 2006/126637 A1

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/485(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/28(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i,
A61K47/02(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/485, A61K9/16, A61K9/28, A61K9/48, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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
X	WO 2006/126637 A1 (塩野義製薬株式会社) 2006. 11. 30,	1-10, 13, 23
Y	請求の範囲 1, 8, 9、段落 [0001], [0012], [0044]、 [表 6 7]、製剤例 1 ~ 3	11, 12, 16
A	& WO 2006/126529 A1 & EP 1889848 A1 & US 2009/0203723 A1 & US 2012/0135978 A1 & CA 2609733 A1 & CN 101228172 A & KR 2008014791 A & AU 2006250390 A1 & MX 2007014588 A & RU 2007148412 A & TWI 311056 B	14, 15, 17-22

☒ 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

2 8 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 7 . 2 0 1 3

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)

中尾 忍

4 U

3 9 5 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/047381 A1 (東レ株式会社) 2010. 04. 29, 段落 [0 0 0 9], [0 0 1 1]	11, 12, 16
A	& EP 2356989 A1 & US 2012/0114752 A1 & CA 2740476 A1 & CN 102196811 A & KR 2011074613 A & AU 2009307367 A & MX 2011004307 A	1-10, 13-15, 17-23
Y	WO 2008/143240 A1 (東レ株式会社) 2008. 11. 27, 段落 [0 0 3 9]	11, 12, 16
A	& EP 2168579 A1 & US 2010/0215750 A1 & CA 2687558 A1 & CN 101848713 A & KR 2010017119 A & AU 2008254038 A	1-10, 13-15, 17-23
A	WO 2008/133330 A1 (東レ株式会社) 2008. 11. 06, 段落 [0 0 3 7] & EP 2151241 A1 & US 2010/0120815 A1 & CA 2685131 A1 & CN 101686976 A & KR 2010015582 A & AU 2008244936 A & MX 2009011554 A	1-23

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求項1-10, 13, 23に係る発明は、以下の文献1に記載されており、新規性が認められないから、特別な技術的特徴を有しない。

文献1 WO 2006/126637 A1

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。