

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4084309号
(P4084309)

(45) 発行日 平成20年4月30日(2008.4.30)

(24) 登録日 平成20年2月22日(2008.2.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/426	(2006.01) A 61 K 31/426
A 61 K 9/20	(2006.01) A 61 K 9/20
A 61 K 47/02	(2006.01) A 61 K 47/02
A 61 K 47/22	(2006.01) A 61 K 47/22
A 61 K 47/26	(2006.01) A 61 K 47/26

請求項の数 7 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-579817 (P2003-579817)
(86) (22) 出願日	平成15年3月28日 (2003.3.28)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2003/003962
(87) 国際公開番号	W02003/082279
(87) 国際公開日	平成15年10月9日 (2003.10.9)
審査請求日	平成15年11月21日 (2003.11.21)
(31) 優先権主張番号	特願2002-90889 (P2002-90889)
(32) 優先日	平成14年3月28日 (2002.3.28)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(73) 特許権者	000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(74) 代理人	100099678 弁理士 三原 秀子
(72) 発明者	岩井 理直 大阪府大阪市東淀川区豊里7丁目31番1 6号
(72) 発明者	中村 一裕 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式 会社 岩国研究センター内
(72) 発明者	土肥 雅彦 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝 人株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 単一の結晶形を含有する固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

反射角度 2 で表して 6 . 6 2 ° 、 7 . 1 8 ° 、 1 2 . 8 0 ° 、 1 3 . 2 6 ° 、 1 6 . 4 8 ° 、 1 9 . 5 8 ° 、 2 1 . 9 2 ° 、 2 2 . 6 8 ° 、 2 5 . 8 4 ° 、 2 6 . 7 0 ° 、 2 9 . 1 6 ° 、 及び 3 6 . 7 0 ° に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す 2 - (3 - シアノ - 4 - イソブチルオキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸の A 晶、賦形剤、結合剤、及び崩壊剤を含有する、痛風または高尿酸血症治療用の錠剤であって、

該 A 晶の平均粒子径が 1 2 . 9 μm 以上 2 6 . 2 μm 以下であり、

該賦形剤が、乳糖、および部分アルファー化デンプンから選ばれる 1 種以上であり、
該結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである錠剤。

10

【請求項 2】

該錠剤が、湿式造粒法で製造された請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 3】

該賦形剤を、錠剤 1 0 0 重量部に対して、5 0 ~ 9 8 重量部含有する請求項 1 または 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

該崩壊剤が、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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及びクロスボビドンから選ばれる 1 種以上である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の錠

20

剤。

【請求項 5】

該崩壊剤を、錠剤 100 重量部に対して、1~25 重量部含有する請求項 1~4 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 6】

該 A 晶を、錠剤 100 重量部に対して、1~50 重量部含有する請求項 1~5 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 7】

該錠剤が、ポリエチレングリコールでコーティングされている、請求項 1~6 のいずれかに記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、経口投与を目的とした 2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の固体製剤に関する。詳しくは、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸を単一の結晶形として含有する固体製剤及びその製造方法に関する。

背景技術

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸は、WO 92/09279 号明細書に記載されているように、生体において強いキサンチンオキシターゼ阻害活性または尿酸低下作用を有し、痛風または高尿酸血症の治療薬として期待されている化合物である。

また、WO 99/65885 号明細書には、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の結晶多形体として以下の 6 種類が記載されている。すなわち粉末 X 線回折パターンが、反射角度 2° で表してほぼ 6.62°、7.18°、12.80°、13.26°、16.48°、19.58°、21.92°、22.68°、25.84°、26.70°、29.16°、及び 36.70° に特徴的なピークを有するもの (A 晶)、同様に、ほぼ 6.76°、8.08°、9.74°、11.50°、12.22°、13.56°、15.76°、16.20°、17.32°、19.38°、21.14°、21.56°、23.16°、24.78°、25.14°、25.72°、26.12°、26.68°、27.68°、および 29.36° に特徴的なピークを有するもの (B 晶)、

同様に、ほぼ 6.62°、10.82°、13.36°、15.52°、16.74°、17.40°、18.00°、18.70°、20.16°、20.62°、21.90°、23.50°、24.78°、25.18°、34.08°、36.72°、および 38.04° に特徴的なピークを有するもの (C 晶)、

同様に、ほぼ 8.32°、9.68°、12.92°、16.06°、17.34°、19.38°、21.56°、24.06°、26.00°、30.06°、33.60°、および 40.34° に特徴的なピークを有するもの (D 晶)、

同様に、ほぼ 6.86°、8.36°、9.60°、11.76°、13.74°、14.60°、15.94°、16.74°、17.56°、20.00°、21.26°、23.72°、24.78°、25.14°、25.74°、26.06°、26.64°、27.92°、28.60°、29.66°、および 29.98° に特徴的なピークを有するもの (G 晶)、及び

非晶質体 (「E 晶」ということがある) である。

また、WO 99/65885 号明細書によれば、長期保存による晶形維持という意味では、A 晶、C 晶、および G 晶が有用である旨、さらに工業的優位性という観点からは A 晶が好ましい旨記載されている。

しかしながら、同明細書には、工業的優位性が具体的に何を意味するものであるかについては、記載も示唆もない。さらに、A 晶が工業的に優位であるということを裏付ける証拠 (データ) もない。

本発明者らは、鋭意研究の結果、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の製剤化において、物理的安定性試験で最も安定と考えられる結晶形を用いても、薬物の溶出プロファイルにはらつきのない製剤を得ることができないこと、及び原薬の結晶（非晶質含む）の性質とは無関係に製剤化に適した結晶形が存在することを見出し本発明に到達した。

本発明の目的は、安定でかつ溶出プロファイルのはらつきが小さい、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の固体製剤を提供することである。

発明の開示

本発明は、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の単一の結晶、賦形剤、及び崩壊剤を含有する固体製剤を提供するものである。 10

さらに本発明は、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の単一の結晶、賦形剤、及び崩壊剤を含有する固体製剤の製造方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸（以下、「本発明の薬物」ということがある。）の単一の結晶（以下、「本発明の薬物の結晶」ということがある。）とは、固体NMR法により解析した場合に特定のスペクトルを有するもの、あるいは粉末X線回折において特定のピークを有するものをいう。 20

本発明の結晶、すなわち本発明の薬物のA晶は、固体¹⁵N-NMR法により解析した場合に、226 ppm、228 ppm、276 ppm、及び282 ppmに特徴的なシグナルを有するスペクトルを示す。また、固体¹³C-NMR法により解析した場合に、20 ppmにほぼ等価なダブレットピークを示す。

さらに、本発明の結晶の粉末X線回折パターンは、反射角度2で表してほぼ6.62°、7.18°、12.80°、13.26°、16.48°、19.58°、21.92°、22.68°、25.84°、26.70°、29.16°、及び36.70°に特徴的なピークを有する。

本発明の薬物の結晶は、例えばWO92/09279号明細書及びWO99/65885号明細書に記載の方法により製造することができる。 30

本発明の固体製剤に含まれる本発明の薬物の結晶の含量は、固体製剤100重量部に対して、1重量部から50重量部の範囲にあることが好ましい。

また、本発明の固体製剤に含まれる本発明の薬物の結晶の平均粒子径は、特に限定されない。該平均粒子径は、画像解析法で測定した場合に3 μm以上50 μm以下であることが好ましい。

本発明の固体製剤の賦形剤としては、乳糖、無水乳糖、結晶セルロース、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、D-マンニトールまたはリノ酸水素カルシウムが挙げられ、特に乳糖、結晶セルロース、デンプン類あるいはそれらの組み合わせが好ましい。該賦形剤の含量は、固体製剤100重量部に対して50~98重量部、好ましくは60~95重量部である。 40

本発明の固体製剤の崩壊剤としては、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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-チナトリウムまたはクロスボビドンが挙げられる。特にクロスカルメロースナトリウムまたは部分アルファー化デンプンが好ましい。該崩壊剤の含量は、固体製剤100重量部に対して1~25重量部、好ましくは1.5~20重量部である。

本発明の固体製剤には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の結合剤、滑沢剤、コーティング剤、可塑剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、または嬌臭剤等を添加することができる。

本発明の結合剤としては、従来公知の結合剤を用いることができるが、ヒドロキシプロピ 50

ルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはポリビニルピロリドンを好ましいものとしてあげることができる。該結合剤の含量は、固形製剤100重量部に対して0.5~2.5重量部、好ましくは1~2.0重量部である。

本発明の固形製剤は、本発明の薬物の結晶、賦形剤、及び崩壊剤の混合物を圧縮成形することにより製造することができる。例えば、本発明の薬物の結晶と製剤原料とを適当な混合機で混合した後、直接打錠して製造する方法等が挙げられる。また、スラッグマシンあるいはローラーコンパクターを用いた乾式造粒により錠剤用顆粒を製造する方法や、水、エタノールまたは必要に応じて結合剤の溶液を用いた湿式造粒により錠剤用顆粒を製造する方法を用いてもよい。

本発明の固形製剤の剤形は特に限定されないが、例として錠剤を挙げることができる。 10

本発明の固形製剤が錠剤である場合、該錠剤は、例えば、造粒、篩過、混合、及び打錠の各工程を経て製造することができる。さらに、コーティング工程を加えて、錠剤の表面を被覆することも可能である。

該錠剤の具体的な製造例は、以下のとおりである。

(1) 造粒工程

従来公知の造粒機に、本発明の薬物の結晶、賦形剤、崩壊剤、及び結合剤を投入し、これらに水をスプレーして造粒を行い、造粒物を得る。

あるいは、従来公知の造粒機に、本発明の薬物の結晶、賦形剤、崩壊剤（結合剤以外）を投入し、これらに結合剤を溶解した水をスプレーして造粒を行い、造粒物を得ることも可能である。 20

得られた造粒物の水分率（乾燥減量法で測定）は、前者では17~26重量%であり、後者では10~16重量%程度となる。すなわち、後者の方法によると、より少ない水を用いた造粒が可能であり、生産時間の短縮にもつながる。乾燥減量法とは、赤外線照射によって粉体を加熱乾燥させ、含まれている水分の蒸発による重量変化から粉体中の水分率（%）を求める方法である。

また、後者の方法では、粒度別含量（造粒物の各粒度毎の主薬含量）が一定になりやすい傾向がある。

(2) 篩過工程

得られた造粒物を所望の篩を用いて篩過し、粗大粒子（例えば710μm以上の粒子）を取り除く。 30

(3) 混合工程

篩過後の造粒物に、崩壊剤、滑沢剤を加えて混合し、打錠用粉体を得る。

(4) 打錠工程

得られた打錠用粉体を従来公知のロータリー打錠機を用いて打錠し、素錠を得る。

打錠工程において、打錠条件は、従来公知の条件に設定することができる。好ましい打錠圧としては、1300kgf/cm²以上5200kgf/cm²以下を挙げることができる。

(5) コーティング工程

コーティング剤を水に溶解してコーティング液を調整する。つづいて従来公知のコーティング装置を用いてかかるコーティング液により素錠にコーティングを施し、本発明の錠剤を得る。 40

本発明の薬物の結晶の粒子径は特に限定されないが、平均粒子径が3μm以上50μm以下（画像解析法により測定）を好適な例としてあげることができる。平均粒子径が、3μmより小さい場合、秤量の際に飛散しやすくなる、または秤量時や装置への原料投入時に注意が必要になる等の欠点がある。しかしながら、いかなる粒子径であっても、本発明の固形製剤を製造できないわけではない。

また、本発明の薬物の平均粒子径が、50μmより大きい場合は、固形製剤にした場合の溶出プロファイルに差が生じる。

本発明においては、単一の結晶（本発明の薬物の結晶）を用いることにより、溶出プロファイルのばらつきのない固形製剤及びその製造方法を提供することが可能である。しかし 50

ながら、本発明の薬物の結晶の粒子径を一定の範囲とすることにより、さらに均一な溶出プロファイルを有する固体製剤及びその製造方法を提供することが可能である。

本発明においては、単一の結晶（本発明の薬物の結晶）を用いることにより、良好な含量均一性を有する固体製剤及びその製造方法を提供することが可能である。しかしながら、本発明の薬物の結晶の粒子径を一定の範囲とすることにより、さらに含量均一性の高い（すなわち、C V 値の小さい）固体製剤及びその製造方法提供することが可能である。

本発明においては、単一の結晶（本発明の薬物の結晶）を用いることにより、錠剤等への製剤化の過程で、有効成分の結晶転移を起こさない、安定な固体製剤及びその製造方法を提供することが可能である。

本発明の薬物は、0.8～50mg/日の用量で、1～3回/一日の頻度で投与されることが好ましい。
10

本発明の固体製剤及びその製造方法は、キサンチンオキシターゼ阻害剤、尿酸低下剤、痛風治療剤、または高尿酸血症治療剤、およびこれらの製造方法として用いることができる。

本発明の固体製剤を投与することにより、痛風、または高尿酸血症を治療することができる。

すなわち本発明は、痛風、または高尿酸血症の治療方法及びその製造方法を提供するものである。

さらに、本発明は、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の単一の結晶（A晶）の、固体製剤による投与方法も提供する。
20

以下に実施例について説明する。ただし、本発明は以下の実施例によって制限されるものではない。

実施例

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の原薬の安定性、溶解速度、及び各結晶形の固体¹⁵N-NMR、¹³C-NMRを参考例として測定した。

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸の原薬（A、B、C、D、E、及びG晶）は、例えばWO92/09279号明細書及びWO99/65885号明細書に記載の方法により製造することができる。
30

参考例 1

物理的安定性

40%/75%RHの条件下で、ガラス瓶にて開栓及び閉栓にて保存し、分解物をHPLCにより、結晶転移を粉末X線回折、熱質量測定法により測定し、50%転移時間をもとめた。結果は、表1のとおりであり、6晶形とも分解物はなかった。A晶、C晶、及びG晶は3ヵ月後も安定であったが、B晶、D晶、およびE晶は結晶転移がおきた。

表1

<50%転移時間>

	分析方法	40°C/75%RH 開栓	40°C/75%RH 閉栓
A晶	XRD	(変化なし)	(変化なし)
B晶	TG	14 時間	5 日
C晶	XRD	(変化なし)	(変化なし)
D晶	XRD	0.25 時間	17 日
E晶	XRD	19 日	55 日
G晶	XRD	(変化なし)	(変化なし)

40

50

上記HPLCにおいては、Waters製2690を用い、測定波長は217nm、ODSカラムを用いて40付近の一定温度で測定した。

上記粉末X線回折においては、島津製作所製XRD-6000を用いた。

上記熱質量測定法は、パーキンエルマー製TGA7、Pyris1を用いて昇温速度40/minで測定した。

参考例2

溶解速度

USP24, <1087> Intrinsic dissolutionに従い、溶解速度を測定した。具体的には、次の方法で測定した。

プレートをセットして、あらかじめメノウ乳鉢で軽く粉碎した各結晶50mgを入れた。これに754kgf/cm²の圧力を1分間加え、ペレットを作製した。試験液には日局崩壊試験用の第2液900mLを用い、毎分50回転で試験を行った(溶出試験機(Vankel社))。続いて試験液をフィルターで濾過し、これを試料溶液として標準溶液に対して、吸光度測定法(速度長317nm)により試験した。結果は表2に示したとおりであり、6晶形の溶解速度は、E > A > B > D > G > Cであった。

表2

	Intrinsic rate (mg/cm ² /min)
A晶	0.1434
B晶	0.1242
C晶	0.0694
D晶	0.1092
E晶	0.1874
G晶	0.0967

参考例3

結晶形の固体NMRデータの測定

製剤中の原薬分析方法は固体NMR法に限定されるため、あらかじめ2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸のA、B、C、D、E、及びG晶について固体NMR法により解析したところ、それぞれ次のようなスペクトルを示した。

固体¹⁵N-NMR

A晶: 226ppm、228ppm、276ppm、及び282ppmに鋭いピーク

B晶: 216ppm、222ppm、及び284ppmに鈍いピーク

C晶: 210ppm、及び282ppmに鋭いシングルピーク

D晶: 229ppm、及び264ppmに鋭いシングルピーク

E晶: 223ppm、及び281ppmに鈍いピーク

G晶: 216ppm、及び222ppmに鋭いシングルピーク、さらに283ppmにダブルレットピーク

固体¹³C-NMR(20ppmのピークに特徴)

A晶: ほぼ等価なダブルレットピーク

B晶: 非等価なダブルレットピーク

C晶: ほぼ等価なトリプレットピーク

10

20

30

50

D晶：2本のシングルピーク

E晶：鈍いピーク

G晶：非等価なトリプレットピーク

以下の実施例においては、上記スペクトルデータにより各結晶形を特定した。

実施例 1

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸のA晶体82.05g、乳糖(ファルマトース200M、DMV製)328.61g、部分アルファー化デンブン(PC-10、旭化成製)77.03g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL、日本曹達製)12.31gを攪拌転動流動層造粒機(ニューマルメライザーNQ-125、不二パウダル製)に投入し、送風温度60、送風量0.7m³/分で流動させた。次いで、イオン交換水をスプレー速度16g/分でスプレーした後、60で乾燥させ、約12重量%の主薬を含有した顆粒を得た。振動篩機に作製した顆粒を通し、710μm以上の粒子を取り除いた篩過顆粒を得た。篩過顆粒1200gにクロスカルメロースナトリウム(ACDISOL、旭化成製)24.6g、ステアリン酸マグネシウム(堺化学製)6.15gをクロスロータリーミキサー(CM-10-S、ツカサ工業製)で混合し、打錠用粉体を得た。この打錠用粉体をロータリー式打錠機(HT-P18、畠鉄工所製、錠剤サイズ7mm、打錠圧2500kgf/cm²)で打錠した。得られた製剤を固体¹⁵N-NMRで分析したところ、226ppm、228ppm、276ppm、及び282ppmに鋭いピークを示し、さらに固体¹³C-NMRで分析したところ、20ppmのピークがほぼ等価なダブルットピークを示したことから、製剤中の結晶形がすべてA晶であることが確認された。

比較例 1

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸としてC晶体を用いた以外は、実施例1と同様の方法で錠剤を作製した。得られた製剤を固体¹⁵N-NMRで分析したところ、210ppm、及び282ppmのピークがブロードニングしており、さらに固体¹³C-NMRで分析したところ、20ppmのピークが鈍いピークを示したことから、製剤中にC晶とE晶が含まれることが確認された。

比較例 2

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸としてB晶体を用いた以外は、実施例1と同様の方法で錠剤を作製した。得られた製剤を固体¹⁵N-NMRで分析したところ、216ppm、及び222ppmのピークがブロードニングしており284ppmに鈍いピークを示し、さらに固体¹³C-NMRで分析したところ、20ppmのピークが鈍いピークを示したことから、製剤中にB晶とG晶とE晶が含まれることが確認された。

比較例 3

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸としてD晶体を用いた以外は、実施例1と同様の方法で錠剤を作製した。得られた製剤を固体¹⁵N-NMRで分析したところ、216ppm、及び222ppm、229ppm、264ppmのピークがブロードニングしており284ppmに鈍いピークを示し、さらに固体¹³C-NMRで分析したところ、20ppmのピークが鈍いピークを示したことから、製剤中にD晶とG晶とE晶が含まれることが確認された。

比較例 4

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸としてG晶体を用いた以外は、実施例1と同様の方法で錠剤を作製した。得られた製剤を固体¹⁵N-NMRで分析したところ、216ppm、及び222ppmのピークがブロードニングしており284ppmに鈍いピークを示し、さらに固体¹³C-NMRで分析したところ、20ppmのピークが鈍いピークを示したことから、製剤中にG晶とE晶が含まれることが確認された。

実施例 2

10

20

30

40

50

実施例 1 にて製造した錠剤を 40 / 75% R H の条件にて 6 ヶ月間保存し、製造直後と保存後の含量均一性、並びに結晶形を確認した。製造直後の含量は 99.72% であり、含量のばらつきを示す C V 値（変動係数）は 1.37% であった。保存後の含量は 99.5% を保持し、またそのばらつきは C V 値で 1.55% と優れた均一性を示した。また、結晶形は製造直後同様、固体 ^{15}N - NMR で分析したところ、226 ppm、228 ppm、276 ppm、及び 282 ppm に鋭いピークを示し、さらに固体 ^{13}C - NMR で分析したところ、20 ppm のピークがほぼ等価なダブレットピークを示したことから、A 晶を保持していることが確認された。

比較例 5

比較例 1 - 4 にて製造した錠剤を 40 / 75% R H の条件にて 6 ヶ月間保存し、製造直後と保存後の含量均一性、並びに結晶形を確認した。 10

比較例 1 で製造した製剤は、製造直後の含量が 100.37% であり、そのばらつきは C V 値で 1.11% であった。保存後の含量は 99.5% 以上を保持し、そのばらつきは C V 値で 1.68% と優れた均一性を示した。しかしながら、結晶形は固体 NMR により C 晶と E 晶からなることが確認された。また、保存後は、E 晶が一部、G 晶に転移していることが確認された。比較例 2 で製造した製剤は、製造直後の含量が 99.75% であり、そのばらつきは C V 値で 1.11% であった。保存後の含量は 99.5% 以上を保持し、そのばらつきは C V 値で 1.90% と優れた均一性を示した。しかしながら、結晶形は固体 NMR により B 晶と G 晶と E 晶からなることが確認された。また、保存後は、E 晶の割合が減少し、G 晶の割合が増加していることが確認された。 20

比較例 3 で製造した製剤は、製造直後の含量が 100.01% であり、そのばらつきは C V 値で 1.39% であった。保存後の含量は 99.5% 以上を保持し、そのばらつきは C V 値で 1.54% と優れた均一性を示した。しかしながら、結晶形は固体 NMR により D 晶と G 晶と E 晶からなることが確認された。また、保存後は、E 晶の割合が減少し、G 晶の割合が増加していることが確認された。

比較例 4 で製造した製剤は、製造直後の含量が 93.5% であり、そのばらつきは C V 値で 4.5% と、主薬の仕込量に対し含量が極めて低く、ばらつきも大きく、市販化できるレベルには、至らなかった。よって、比較例 4 の製剤は保存試験を実施しなかった。

実施例 3

実施例 1 にて製造した製剤の溶出プロファイルを製造直後並びに 40 / 75% R H の条件にて 6 ヶ月間保存後と比較した。溶出試験は試験液に pH 5.5 McIlvaine 緩衝液を用いたパドル法で実施し、それぞれ同一の製法で製造した 3 ロットを $n = 3$ で合計 9 例実験した。結果を表 3 に示す。表 3 に示したように、各ポイントでの溶出率のばらつきも少なく、均一な溶出プロファイルが保存後も保たれていることを確認した。 30

表 3

溶出時間 (分)	製造直後		6 ヶ月間保存後	
	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)
15	69.8	2.8	71.6	3.1
60	90.1	2.8	91.7	2.9

比較例 6

比較例 1 - 3 にて製造した製剤の溶出プロファイルを製造直後並びに 40 / 75% R H の条件にて 6 ヶ月間保存後と比較した。溶出試験は試験液に pH 5.5 McIlvaine 緩衝液を用いたパドル法で実施し、それぞれ同一の製法で製造した 3 ロットを $n = 3$ 50

で合計 9 例実験した。結果を表 4 ~ 6 に示す。

比較例 1 の製剤は、表 4 に示したように、保存後の溶出プロファイルが、製造後に比べ遅い溶出を示している。また、各ポイントでの溶出率のばらつきも見られた。これは、保存により E 晶が溶解性の悪い G 晶に変換した為と類推される。また、各ポイントのばらつきは、製剤中の C 晶と E 晶の割合がロットにより均一でないこと、また、E 晶から G 晶への変換量が一定でない為であると推定された。

比較例 2 の製剤は、表 5 に示したように、保存後の溶出プロファイルが、製造後に比べ遅い溶出を示している。また、各ポイントでの溶出率のばらつきも見られた。これは、保存により B 晶および E 晶が溶解性の悪い G 晶に変換した為と類推される。また、各ポイントのばらつきは、製剤中の B 晶と E 晶の割合がロットにより均一でないこと、また、B 晶および E 晶から G 晶への変換量が一定でない為であると推定された。 10

比較例 3 の製剤は、表 6 に示したように、保存後の溶出プロファイルが、製造後に比べ遅い溶出を示している。また、各ポイントでの溶出率のばらつきも見られた。これは、保存により D 晶および E 晶が溶解性の悪い G 晶に変換した為と類推される。また、各ポイントのばらつきは、製剤中の D 晶と E 晶の割合がロットにより均一でないこと、また、D 晶および E 晶から G 晶への変換量が一定でない為であると推定された。

表 4

比較例 1 にて製造した製剤の溶出プロファイル

溶出時間 (分)	製造直後		6 ヶ月間保存後	
	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)
15	54.8	18.5	46.2	19.8
60	75.1	15.7	62.1	16.4

表 5

比較例 2 にて製造した製剤の溶出プロファイル

溶出時間 (分)	製造直後		6 ヶ月間保存後	
	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)
15	55.1	10.8	48.3	20.4
60	72.1	18.4	63.5	30.2

20

30

40

表 6

比較例 3 にて製造した製剤の溶出プロファイル

溶出時 間 (分)	製造直後		6ヶ月間保存後	
	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)	平均溶出率 (%)	C V 値 (%)
15	53.3	18.1	47.3	19.4
60	60.4	10.9	56.1	22.0

実施例 4

2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸として、表 7 に記載の 4 種類の平均粒子径を有する A 晶の粒子（粒子 1～4）用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で錠剤（素錠）を作製した。得られた錠剤（素錠）に、精製水、ポリエチレングリコール、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるコーティング液により、コーティング機（ハイコーティング H C T - 30、フロイント）を用いてコーティングを施し、コーティング錠を作製した。

得られた 4 種類のコーティング錠について、試験液に pH 5.5 M c l l v a i n e 緩衝液を用いたパドル法で溶出試験を実施した。結果を図 7 に示す。

表 7

	粉碎機	粉碎条件	粉碎粒度 (μm) ¹⁾	
			平均粒子径	95% 累積径
粒子 1	シエットミル (ダルトン、PJM-100SP)	供給速度 5.0kg/hr 粉碎圧力 0.65MPa	3.5	5.6
粒子 2	サンブルミル (ダルトン、KII WG-1)	スクリーン 2.0mm φ 12000rpm	12.9	29.5
粒子 3	インパクトミル (ダルトン、DS-2)	スクリーン 1.0mm φ 6120rpm	26.2	74.7
粒子 4	パワーミル (ダルトン、P-3)	スクリーン 2.0mm φ 4000rpm	48.6	140.8

1) 画像解析法での測定結果

測定機器(画像解析システム、顕微鏡用デジタルカメラ、生物顕微鏡)

【図面の簡単な説明】

図 1 は、参考例 1 における B 晶の結晶転移を示す粉末 X 線回折データである。

図 2 は、参考例 1 における D 晶の結晶転移を示す粉末 X 線回折データである。

図 3 は、参考例 1 における E 晶の結晶転移を示す粉末 X 線回折データである。

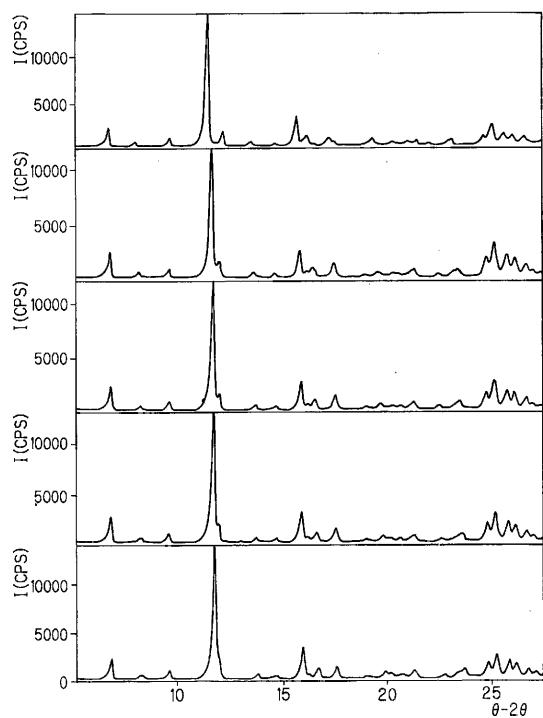
図4は、参考例1(40 / 75%RH開栓)におけるB晶の結晶転移速度を示すデータである。

図5は、参考例1(40 / 75%RH開栓)におけるD晶の結晶転移速度を示すデータである。

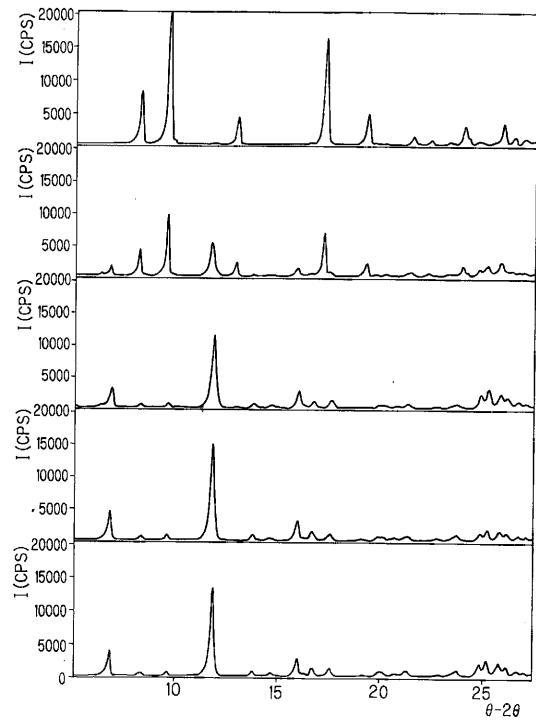
図6は、参考例1(40 / 75%RH開栓)におけるE晶の結晶転移速度を示すデータである。

図7は、実施例4における平均粒子径の異なるA晶(粒子1~4)を含有する錠剤の溶出プロファイルである。

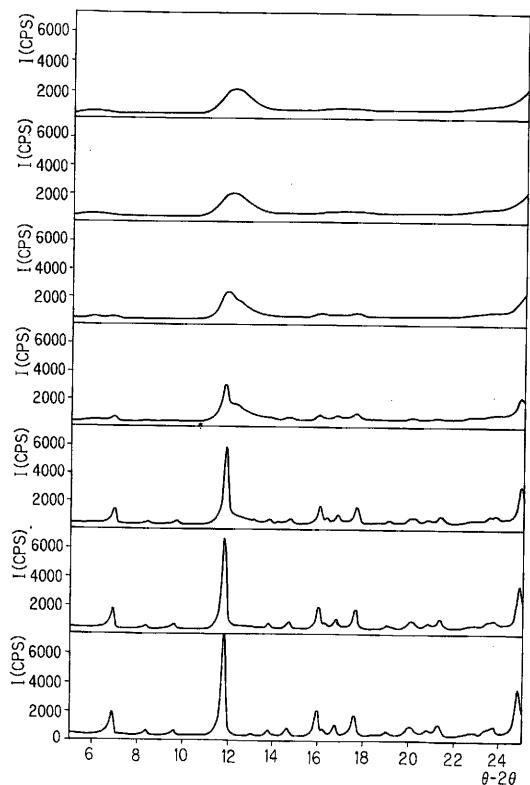
【図1】
図1



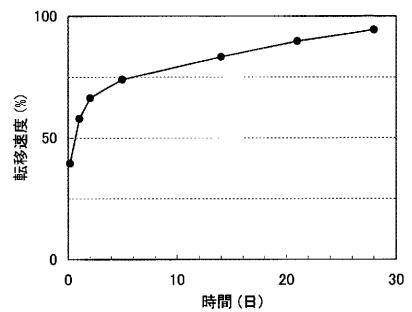
【図2】
図2



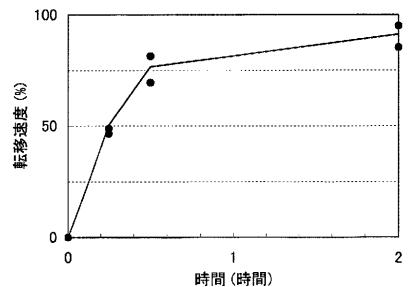
【図3】
図3



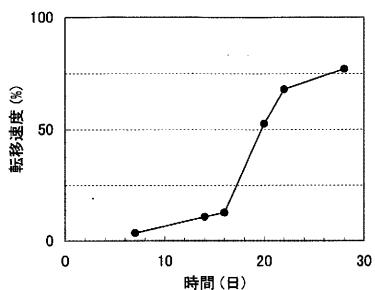
【図4】
図4



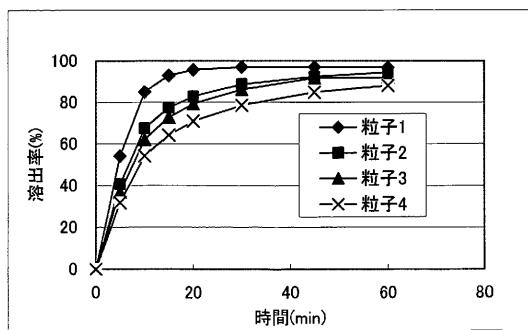
【図5】
図5



【図6】
図6



【図7】
図7



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/56
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	

(72)発明者 望月 寛子
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内

(72)発明者 望月 勢司
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 國際公開第99/065885(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/426

A61K 9/20

A61K 47/02

A61K 47/22

A61K 47/26

A61K 47/36

A61K 47/38

A61P 19/06

A61P 43/00

C07D 277/20

C07D 277/56