明　細　書

発明の名称 ：

６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミド含有錠剤および造粒末

技術分野

[0001] 本発明は、（１）６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミドまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有する錠剤であって、６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミドまたはその塩の含有率が、錠剤または造粒末質量の50～95%である錠剤および造粒末に関する。

背景技術

[0002] ６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミド（以下、化合物Ａとする）またはその塩は、ウイルス感染症、特に、インフルエンザウイルス感染症の予防および治療などの処置に有用な化合物である［特許文献１］。

化合物Ａまたはその塩を含有する錠剤は、１錠から数錠を経口投与される。服薬コンプライアンスの向上のため、服用する個数が低減され、服用が容易な錠剤が望まれている。すなわち、化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、大きさが服用し易い大きさである錠剤の開発が望まれている。

さらにそれらの錠剤を製造するための打錠用混合末が望まれている。

[0003] 錠剤の製造においては、打錠用混合末が圧縮成形性を有することが必須である。打錠用混合末の圧縮成形性が低い場合、錠剤の硬度が低くなる。その場合、包装時や輸送中に錠剤が破損したり、錠剤をフィルムコーティングする際に錠剤がコーティング機の中で摩損したり、欠けたりするおそれがある。

一方、打錠用混合末の凝集力が強い場合、流動性が劣り、打錠時に一定量

の打錠用混合末を臼に供給することが困難となる。そのため、錠剤質量のばらつきが大きくなり、品質が低下する。

[0004] 飲みやすい円形錠剤の大きさは直径7～8mmであること、飲みやすい楕円形錠剤の大きさは長径9mmであることが報告されている［非特許文献１］。大きな錠剤は、小児、嚥下困難な患者はもちろん、通常の成人患者にとって、抵抗感や圧迫感のため服用しづらく、服薬コンプライアンスの低下を引き起こす。錠剤の大きさは、9mm以下が好ましい。

[0005] 化合物Ａまたはその塩は、圧縮成形性を有しない、比容積が大きい、凝集力が強い、流動性が低いなどの性質を有する。化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、かつ、大きさが服用し易い大きさである錠剤を通常の方法で製造することは難しい。

[0006] 結晶セルロースなどの成形性の高い添加剤を配合することにより、圧縮成形性の高い打錠用混合末を製造し、必要な硬度を有する錠剤を製造する方法が報告されている［非特許文献２］。

しかしながら、必要な硬度を有する化合物Ａまたはその塩を含有する錠剤を製造するためには、添加剤の含有率が、錠剤質量の50%以上、好ましくは、60%以上必要である。そのため、錠剤のサイズが大きくなる。

[0007] 打錠用混合末の凝集力を低下させ、流動性を向上させる方法として、流動促進剤を配合する方法が報告されている［非特許文献３］。

しかしながら、流動促進剤を配合するだけでは、化合物Ａまたはその塩の凝集力を改善することができない。流動性に劣る打錠用混合末は、打錠時、臼への充填性が悪い。そのため、錠剤質量のばらつきが大きく、品質が低下する。

[0008] 一方、結合剤を使用し、乾式または湿式造粒法により造粒し、打錠時の粒子間の結合力を強める方法が知られている。しかしながら、必要な硬度が得られるものの、粒子間の結合力の上昇により、溶出性が低下する。

[0009] 今までに化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、大きさが服用し易い大きさであり、溶出性が優れ、硬度がフィルムコーティング、包装および輸送な

どに耐える長期に安定な錠剤は、知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第００／１０５６９号パンフレット

非特許文献

[0011] 非特許文献1：医療薬学（Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.）、第32巻、842～848頁、2006年

非特許文献2：一番ヶ瀬 尚 他２名編、「医薬品の開発」、第12巻、初版、株式会社廣川書店、第12巻、1990年10月15日、p.178-185

非特許文献3：一番ヶ瀬 尚 他２名編、「医薬品の開発」、第12巻、初版、株式会社廣川書店、第12巻、1990年10月15日、p.166-167

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、大きさが服用し易い大きさであり、溶出性が優れ、硬度がフィルムコーティング、包装および輸送などに耐える長期に安定な錠剤およびそれらの錠剤を製造するための打錠用混合末が望まれている。

課題を解決するための手段

[0013] このような状況下において、本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、大きさが服用し易い大きさであり、溶出性が優れ、硬度がフィルムコーティング、包装および輸送などに耐える長期に安定な錠剤を見出した。

さらにそれらの錠剤を製造するための中間製品として優れた打錠用混合末および打錠用混合末を製造するための優れた造粒末を見出し、本発明を完成した。

発明の効果

[0014] 本発明の錠剤は、（１）化合物Ａまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキ

シプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有し、化合物Ａまたはその塩の含有率が、錠剤質量の50～95%である錠剤である。

本発明の錠剤は、化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、大きさが服用し易い大きさであり、溶出性が優れ、硬度がフィルムコーティング、包装および輸送などに耐える。

本発明の錠剤は、化合物Ａまたはその塩の高含有錠剤として有用である。

本発明の造粒末は、（１）化合物Ａまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有し、化合物Ａまたはその塩の含有率が、造粒末質量の50～95%である造粒末である。

本発明の造粒末は、化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、化合物Ａまたはその塩の高含有錠剤を製造するための造粒末として有用である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書中に使用される%は、特に断らない限り、質量百分率を意味する。

[0016] 本発明に使用される化合物Ａまたはその塩は、たとえば、国際公開第００／１０５６９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。なお、化合物Ａには、互変異性体である６－フルオロ－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２－ピラジンカルボキサミドが存在する。

化合物Ａまたはその塩の含有率は、錠剤または造粒末質量の50～95%、好ましくは、60～90%、さらに好ましくは、70～85%であればよい。

[0017] 本発明に使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルースまたはクロスカルメロースナトリウムは、造粒末内または／および造粒末外に配合することができる。

低置換度ヒドロキシプロピルセルースまたはクロスカルメロースナトリウムの含有率は、錠剤質量の2～20%、好ましくは、2.5～15%、さらに好まし

くは、5～10%であればよい。

低置換度ヒドロキシプロピルセルースが好ましい。

[0018] 本発明に使用される結合剤は、特に限定されないが、たとえば、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、アラビアゴムおよびデキストリンなどが挙げられる。これらの結合剤は、いずれか一種または二種以上を組み合わせて使用してもよい。

好ましい結合剤としては、ポビドンが挙げられる。

ポビドンとしては、たとえば、ポビドンＫ１７、ポビドンＫ２５、ポビドンＫ３０およびポビドンＫ９０などが挙げられる。

ポビドンの含有率は、錠剤または造粒末質量の1～20%、好ましくは、2.5～10%であればよい。

[0019] 本発明の錠剤および造粒末には、滑沢剤を添加することが好ましい。

本発明に所望に応じて使用される滑沢剤としては、たとえば、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクおよびショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

好ましい滑沢剤としては、フマル酸ステアリルナトリウムおよびタルクが挙げられ、フマル酸ステアリルナトリウムがより好ましい。

滑沢剤の含有率は、錠剤または造粒末質量の0.1～5%、好ましくは、0.2～2%、さらに好ましくは、0.2～1%である。

[0020] 本発明の錠剤および造粒末には、二酸化ケイ素を添加することが好ましい。

本発明に所望に応じて使用される二酸化ケイ素としては、たとえば、含水二酸化ケイ素および軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

二酸化ケイ素の含有率は、錠剤または造粒末質量の0.5～15%、好ましくは、2～10%、さらに好ましくは、3～5%であればよい。

[0021] 本発明の錠剤および造粒末には、必要に応じ、さらに崩壊剤を添加することができる。

本発明に所望に応じて使用される崩壊剤としては、特に限定されないが、たとえば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドンおよび部分アルファ一化デンプンなどが挙げられる。これらの崩壊剤は、いずれか一種または二種以上を組み合わせて使用してもよく、クロスポビドンが好ましい。

崩壊剤は、造粒末内および／または造粒末外に配合することができる。

クロスポビドンの粒子径は、100μm以下が好ましい。粒子径が100μmを超えるクロスポビドンを使用すると、経時的に錠剤表面に凸状の小突起がみられる場合がある。さらに、粒子径の小さいクロスポビドンを使用すると、溶出性がさらに改善する。

クロスポビドンの含有率は、錠剤および造粒末質量の１～10%であればよく、好ましくは、2～5%である。

[0022] 本発明の錠剤および造粒末には、さらに賦形剤を添加することができる。

本発明に所望に応じて使用される賦形剤としては、たとえば、エリスリトール、マンニトール、キシリトールおよびソルビトールなどの糖アルコール類；白糖、粉糖、乳糖およびブドウ糖などの糖類；α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルβ－シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルβ－シクロデキストリンナトリウムなどのシクロデキストリン類；結晶セルロースおよび微結晶セルロースなどのセルロース類；ならびにトウモロコシデンプン、バレイショデンプンおよび部分アルファ一化デンプンなどのでんぷん類などが挙げられる。これらの賦形剤は、いずれか一種または二種以上を組み合わせて添加してもよい。

賦形剤の添加量は、特に限定されず、目的に応じて必要な量を適宜配合すればよい。

[0023] 本発明の錠剤および造粒末には、本発明の効果を害さない範囲で、通常、薬剤に使用される添加物を使用することができる。

添加物としては、矯味剤、着色剤、着香剤、界面活性剤、コーティング剤

および可塑剤などが挙げられる。

矯味剤としては、たとえば、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、ソーマチンおよびアセスルファムカリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、たとえば、二酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、食用赤色102号、食用黄色４号および食用黄色５号などが挙げられる。

着香剤としては、たとえば、オレンジ油、レモン油、ハッカ油およびパインオイルなどの精油；オレンジエッセンスおよびペパーミントエッセンスなどのエッセンス；チェリーフレーバー、バニラフレーバーおよびフルーツフレーバーなどのフレーバー；ヨーグルトミクロン、アップルミクロン、バナナミクロン、ピーチミクロン、ストロベリーミクロンおよびオレンジミクロンなどの粉末香料；バニリン；ならびにエチルバニリンなどが挙げられる。

界面活性剤としては、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリソルベート類およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

コーティング剤としては、たとえば、ヒプロメロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマーＬ、メタクリル酸コポリマーＬＤおよびメタクリル酸コポリマーＳ、ポリビニルアルコール、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などが挙げられる。

可塑剤としては、たとえば、クエン酸トリエチル、マクロゴール、トリアセチンおよびプロピレングリコールなどが挙げられる。

これらの添加物は、いずれか一種または二種以上を組み合わせて使用してもよく、配合量は、特に限定されず、それぞれの目的に応じ、その効果が充分に発現されるよう適宜配合すればよい。

[0024] 本発明の錠剤を投与する場合、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、通常、薬効を発揮しう

る量を１日、１回から数回に分割して投与すればよく、通常成人に対して、化合物Ａとして、１日、10～5000mg、好ましくは、200～2400mgを１回から数回に分割して投与すればよい。

[0025] 本発明の錠剤の製造方法としては、乾式あるいは湿式造粒法により造粒末を製造し、所望により、さらに賦形剤、崩壊剤および／または滑沢剤などを加え、打錠用混合末とし、打錠する方法が挙げられる。

本発明の造粒末の製造方法において、好ましい造粒方法としては、湿式造粒法が挙げられる。

湿式造粒法としては、たとえば、流動層造粒法、遠心転動造粒法、混合撹拌造粒法、高速混合撹拌造粒法、転動造粒法、湿式破砕造粒法および押出造粒法などが挙げられる。

好ましい湿式造粒法としては、流動層造粒法、遠心転動造粒法、混合撹拌造粒法、高速混合撹拌造粒法、転動造粒法および湿式破砕造粒法が挙げられ、流動層造粒法がより好ましい。流動層造粒法を使用することにより、嵩高い造粒末が得られ、他の造粒法に比較して、圧縮成形性の高い造粒末が得られやすい。

[0026] 造粒時における結合剤の添加方法としては、（１）化合物Ａまたはその塩ならびに崩壊剤などの混合末に、水に溶解された結合剤を噴霧する方法、（２）化合物Ａまたはその塩、崩壊剤および結合剤の混合物に水を噴霧する方法などが挙げられる。

[0027] 二酸化ケイ素の添加方法としては、（１）化合物Ａまたはその塩ならびに崩壊剤などの混合末に粉体の二酸化ケイ素を添加する方法、（２）二酸化ケイ素および結合剤を水に分散した後、混合末に噴霧する方法などが挙げられる。（２）の方法は、（１）の方法に比べ、打錠時の圧縮成形性および溶出性が向上し、好ましい添加方法である。

[0028] 次に、本発明の錠剤の有用性を以下の試験例で説明する。

[0029] 試験例１

試料として、実施例１、実施例１９、比較例１、比較例２および比較例３

の素錠ならびに実施例２、実施例３、比較例４および比較例５の素錠およびそれらのフィルムコーティング錠を使用した。

硬度の測定は、ポータブルチェッカーPC30（岡田精工）または錠剤特性自動測定装置TM3-3（菊水製作所）を使用した。

溶出試験は、日本薬局方溶出試験パドル法によって行った。パドルの回転数は、50rpmとした。酢酸緩衝液（pH4.5）900mLに試料を投入し、15分間撹拌した。試験溶液を採取し、化合物Ａの溶出率（%）を吸光度法により求めた。

硬度の測定には、全て素錠を使用した。溶出試験には、実施例１、実施例１９、比較例１、比較例２および比較例３の素錠ならびに実施例２、実施例３、比較例４および比較例５のフィルムコーティング錠を使用した。結果を表１に示す。

[0030] [表1]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例19	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
化合物A	210.0	205.3	223.5	242.3	250.0	236.2	224.2	216.3	223.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	26.3	25.6	0.0	5.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
クロスカルメロースナトリウム	0.0	0.0	5.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
クロスポビドン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	13.5	0.0
カルボキシメチルスターチナトリウム	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.6
ポビドンK30	12.4	12.8	14.0	4.2	0.0	12.5	12.3	13.5	14.0
二酸化ケイ素	0.0	5.1	5.6	2.4	0.0	0.0	12.3	5.4	5.6
フマル酸ステアリルナトリウム	1.3	1.2	1.3	0.6	0.0	1.3	1.2	1.3	1.3
オパドライ	0.0	10.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	10.0
全質量(mg)	250.0	260.0	260.0	255.0	250.0	250.0	250.0	260.0	260.0
硬度(N)	87	81	121	53	測定不能	83	66	113	109
溶出率(%)	91.3	93.5	86.7	93.9	測定不能	5.3	4.5	76.3	63.6

[0031] 結合剤および崩壊剤を使用しない製剤（比較例１）は、錠剤化せず、錠剤硬度および溶出率を測定できなかった。

崩壊剤を使用しない製剤（比較例２および３）は、極めて低い溶出性を示

した。

崩壊剤として、クロスポビドンおよびカルボキシメチルスターチナトリウムを使用した製剤（比較例４および５）は、15分後の溶出率が85%以下の低い溶出性を示した。

一方、崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用した製剤（実施例１、２および１９）、クロスカルメロースナトリウムを使用した製剤（実施例３）は、15分後の溶出率が85%以上の優れた溶出性を示した。

化合物Ａ、ポビドンＫ３０、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムを配合した錠剤は、化合物Ａの含有量が多く、優れた溶出性を有し、必要な硬度を有する錠剤として優れていた。

[0032] 試験例２

試料として、実施例４～１０の素錠およびそれらのフィルムコーティング錠ならびに実施例１１の素錠を使用した。

試験例１と同様にして、硬度の測定および溶出試験を行った。

硬度の測定には、全て素錠を使用した。溶出試験には、実施例１１の素錠および実施例４～１０のフィルムコーティング錠を使用した。結果を表２に示す。

[0033]

[表2]

	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
化合物A	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	209.4
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	26.2
ポビドンK30	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	13.1
ポリビニルアルコール	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ヒプロメロース2910	0.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)	0.0	0.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0
ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL)	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0
メチルセルロース	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	0.0	0.0
アラビアゴム	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	0.0
二酸化ケイ素	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	0.0
フマル酸ステアリルナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.3
オパドライ	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	0.0
全質量(mg)	258.0	258.0	258.0	258.0	258.0	258.0	258.0	250.0
硬度(N)	94	82	75	72	72	75	69	74
溶出率(%)	95.1	99.7	99.7	96.3	98.4	99.0	98.9	91.5

[0034] 結合剤として、ポビドンＫ３０、ポリビニルアルコール、ヒプロメロース２９１０、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびアラビアゴムを使用した製剤（実施例４～１１）は、15分後の溶出率が90%以上の優れた溶出性を示した。

化合物Ａ、結合剤および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを配合した錠剤は、化合物Ａの含有量が多く、優れた溶出性を有し、必要な硬度を有する錠剤として優れていた。

[0035] 試験例３

試料として、実施例１１～１６の素錠を使用した。

試験例１と同様にして、素錠の硬度およびそれらの溶出試験を行った。結果を表３に示す。

[0036]

[表3]

	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
化合物A	209.4	207.3	205.3	203.1	199.0	189.1
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	26.2	25.9	25.6	25.4	24.9	23.6
ポビドンK30	13.1	13.0	12.8	12.7	12.4	12.5
二酸化ケイ素	0.0	2.6	5.1	7.6	12.4	23.6
フマル酸ステアリルナトリウム	1.3	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2
全質量(mg)	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0
硬度(N)	74	75	75	82	78	85
溶出率(%)	91.5	90.8	93.5	97.1	99.6	98.9

[0037] いずれの錠剤も優れた溶出性を示した。二酸化ケイ素を2%以上含む錠剤（実施例１３～１６）は、より優れた溶出性を示し、二酸化ケイ素を3%以上含む錠剤（実施例１４～１６）は、よりさらに優れた溶出性を示した。

化合物Ａ、ポビドンＫ３０、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび二酸化ケイ素を配合した錠剤は、化合物Ａの含有量が多く、優れた溶出性を有し、必要な硬度を有する錠剤として優れていた。

[0038] 試験例４

試料として、実施例１７および１８の素錠およびそれらのフィルムコーティング錠を使用した。

試験例１と同様にして、素錠の硬度の測定およびそれらのフィルムコーティング錠の溶出試験を行った。結果を表４に示す。

[表4]

	実施例17	実施例18
化合物A	200.0	200.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	26.2	25.0
ポビドンK30	11.5	12.5
二酸化ケイ素	11.5	12.5
クロスポビドン	5.3	0.0
フマル酸ステアリルナトリウム	0.5	0.5
オパドライ	8.0	10.0
全質量(mg)	263.0	260.5
硬度(N)	61	46
溶出率(%)	96.9	91.1

[0039] 湿式造粒法である流動層造粒法（実施例１７）および高速混合撹拌造粒法（実施例１８）で製造した錠剤は、いずれも優れた溶出性を示し、錠剤として優れていた。

実施例

[0040] 次に、本発明を実施例および比較例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

化合物Ａは、粉砕して使用した。

コーティング剤は、オパドライ03A42214（ヒプロメロース2910 79.25%、酸化チタン10%、タルク10%、黄色三二酸化鉄0.75%、日本カラコン製）を使用した。

各実施例および比較例の打錠条件は、別に記載のない限り、杵8.5mmDR、打錠圧10kNとした。

[0041] 実施例１

化合物Ａ6gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.75gを添加し

、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0042] 実施例２

化合物Ａ5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）0.63gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.13gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.55gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤10mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0043] 実施例３

化合物Ａ5g、クロスカルメロースナトリウム（アクジゾル、FMC BioPolymer製）0.13gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.13gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.55gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤10mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0044] 実施例４

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gおよびポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に精製水1.67gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの

篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0045] 実施例５

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポリビニルアルコール（ゴーセーノールEG-05、日本合成化学製）水溶液1.86g添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0046] 実施例６

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gおよびヒプロメロース2910（TC-5RW、信越化学製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に精製水1.85gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0047] 実施例７

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gおよびヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L、日本曹達製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に精製水1.92gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を

添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0048] 実施例８

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gおよびヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL、日本曹達製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に精製水2.0gを添加し、造粒した。得られた造粒末を、40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0049] 実施例９

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gおよびメチルセルロース（メトローズSM-4、信越化学製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に精製水2.08gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0050] 実施例１０

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.375gおよびアラビアゴム末（和光純薬製）0.375gを乳鉢で混合した。この混合末に精製水2.07gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤7.5mgをコーティングし、フ

ィルムコーティング錠を得た。

[0051] 実施例１１

化合物Ａ30gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）3.75gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液9.49gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0052] 実施例１２

化合物Ａ5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）0.63gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.06gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.55gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0053] 実施例１３

化合物Ａ5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）0.63gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.13gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.56gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0054] 実施例１４

化合物Ａ5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）0.63gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.1

9gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.55gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0055] 実施例１５

化合物Ａ5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）0.63gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.31gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.55gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0056] 実施例１６

化合物Ａ6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）0.75g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.75gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液2.01gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。乾燥した造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0057] 実施例１７

精製水8170gにポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）430gを添加し、溶解した。さらに二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）430gを添加して分散させ、結合液を得た。一方、化合物Ａ7400gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）970gを流動層造粒乾燥機で混合した。この混合末に結合液を噴霧し、造粒した後、乾燥した。得られた造粒末を1.9mmのスクリーンで篩過し、

得られた末249.25mgに対してクロスポビドン（ポリプラスドンXL-10、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）5.25mg相当量およびフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）0.5mg相当量を添加、混合、打錠し、1錠255mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤8mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0058] 実施例１８

化合物Ａ160g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-B1、信越化学製）20g、二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）10gおよびポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）10gを高速撹拌造粒機（VG-01、パウレック製）で混合した後、精製水を滴下し、造粒した。得られた造粒末を3.9mmのスクリーンで篩過後、40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250.5mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤10mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0059] 実施例１９

化合物Ａ5.74g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学製）0.13gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.03gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液0.5gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量の二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）および0.2%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠255mgの素錠を得た。

[0060] 比較例１

化合物Ａ250mgを打錠した。

[0061] 比較例２

化合物Ａ12gを乳鉢に入れ、20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNA

TIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液3.2gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0062] 比較例３

化合物Ａ6gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.34gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.65gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。

[0063] 比較例4

化合物Ａ4g、クロスポビドン（コリドンCL-SF、BASF製）0.25gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.1gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.25gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。素錠にコーティング剤10mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

[0064] 比較例５

化合物Ａ5g、カルボキシメチルスターチナトリウム（プリモジェル、松谷化学製）0.13gおよび二酸化ケイ素（エロジール200、日本アエロジル製）0.13gを乳鉢で混合した。この混合末に20%ポビドンK30（プラスドンK29/32、INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS製）水溶液1.56gを添加し、造粒した。得られた造粒末を40℃で一夜乾燥した。得られた造粒末を目開き500μmの篩を通し、得られた末に0.5%相当量のフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARMA製）を添加、混合、打錠し、1錠250mgの素錠を得た。素錠にコーティ

ング剤10mgをコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

産業上の利用可能性

[0065] 本発明の錠剤は、（１）化合物Ａまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有し、化合物Ａまたはその塩の含有率が、錠剤質量の50～95%である錠剤である。

本発明の錠剤は、化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、大きさが服用し易い大きさであり、溶出性が優れ、硬度がフィルムコーティング、包装および輸送などに耐える。

本発明の錠剤は、化合物Ａまたはその塩の高含有錠剤として有用である。

本発明の造粒末は、（１）化合物Ａまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有し、化合物Ａまたはその塩の含有率が、造粒末質量の50～95%である造粒末である。

本発明の造粒末は、化合物Ａまたはその塩の含有量が多く、化合物Ａまたはその塩の高含有錠剤を製造するための造粒末として有用である。

請求の範囲

[請求項1] （１）６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミドまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有する錠剤であって、６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミドまたはその塩の含有率が、錠剤質量の50～95%である錠剤。

[請求項2] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである請求項１に記載の錠剤。

[請求項3] さらに二酸化ケイ素を含有する請求項１または２に記載の錠剤。

[請求項4] 二酸化ケイ素の含有率が、錠剤質量の2～10%である請求項３に記載の錠剤。

[請求項5] さらに滑沢剤を含有する請求項１～４のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項6] 滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである請求項５に記載の錠剤。

[請求項7] 湿式造粒法により製造した造粒末を使用して錠剤化される請求項１～６のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項8] 流動層造粒法により製造した造粒末を使用して錠剤化される請求項１～６のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項9] （１）６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミドまたはその塩、（２）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムおよび（３）結合剤を含有する造粒末であって、６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－ピラジンカルボキサミドまたはその塩の含有率が、造粒末質量の50～95%である造粒末。

[請求項10] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはクロスカルメロースナトリウムが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである請求項９に記載の造粒末。

[請求項11] さらに二酸化ケイ素を含有する請求項９または１０に記載の造粒末。

[請求項12] 二酸化ケイ素の含有率が、造粒末質量の2～10%である請求項１１に記載の造粒末。

[請求項13] さらに滑沢剤を含有する請求項９～１２のいずれか一項に記載の造粒末。

[請求項14] 滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウムである請求項１３に記載の造粒末。

[請求項15] 湿式造粒法により製造される請求項９～１４のいずれか一項に記載の造粒末。

[請求項16] 流動層造粒法により製造される請求項９～１４のいずれか一項に記載の造粒末。