# 明　細　書

## 発明の名称 ： 溶出性の改善された医薬組成物

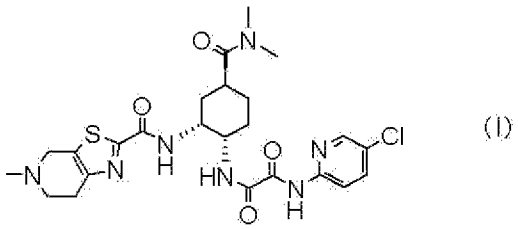
## 技術分野

[0001] 本発明は、活性化血液凝固第Ｘ因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防剤および／または治療剤として有用な化合物を含有する、溶出性が改善された固形医薬組成物に関する。

## 背景技術

[0002] 下記の式（Ｉ）

[0003] [化1]



(I)

[0004] で表される、Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド、その薬理上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（本明細書中、式（Ｉ）で表される化合物を化合物Ｉと称し、化合物Ｉ、その薬理上許容される塩およびそれらの溶媒和物を化合物Ｉ等と総称する場合がある。）は、強力な活性化血液凝固第Ｘ因子（ａｃｔｉｖａｔｅｄ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｘ、以下、本明細書中、ＦＸａと称する場合がある。）の阻害作用を示し、医薬、特に、活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤（以下、本明細書中、ＦＸａ阻害剤または抗ＦＸａと称する場合がある。）および／または血栓または塞栓の予防および／または治療剤として有用であることが知られている（特許文献１～４）。

[0005] 化合物Ｉは、塩基性化合物であり、強酸性水溶液では良好な溶解性を示すが、中性の水溶液（例えば、中性の緩衝液など）では溶解性が低下する。化合物Ｉ等を有効成分として含有する医薬組成物も、中性の水溶液では化合物

Ｉ等の溶出性が低い。化合物Ｉ等を有効成分として含有する固形医薬組成物の中性領域における化合物Ｉ等の溶出性を改善する方法の１つとして、化合物Ｉ等を含有する組成物を、セルロース誘導体、ポリビニル化合物、アクリル酸誘導体および糖類から選択される１種または２種以上のコーティング剤によりコーティングする方法が知られている（特許文献４）。特許文献４には、化合物Ｉの含有量が医薬組成物全重量に対して１５重量%の医薬組成物が、記載されている。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２００３／０００６５７号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００３／０００６８０号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００３／０１６３０２号パンフレット

特許文献4：国際公開第２００８／１２９８４６号パンフレット

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、化合物Ｉ等を含有する医薬組成物の中性領域における溶出特性を改善する新たな方法を見出し、それにより中性領域における良好な溶出特性を有する、化合物Ｉ等を有効成分として含有する固形医薬組成物を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

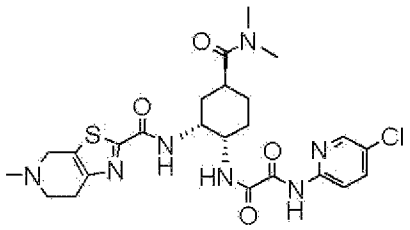
[0008] 本発明者らが鋭意検討したところ、驚くべきことに、医薬組成物中の化合物Ｉ等の比率を調節するという非常に簡便な方法で、当該医薬組成物からの化合物Ｉ等の溶出率を劇的に向上させることができることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、

［１］下記の式（Ｉ）

[0010]

[化2]



(I)

[0011] で表される、Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド、その薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する固形の医薬組成物であって、式（Ｉ）で表される化合物の含有量が、医薬組成物全重量に対して０．５重量%以上１５重量%未満であることを特徴とする、医薬組成物；

［２］式（Ｉ）で表される化合物を医薬組成物全重量に対して５重量%以上１０重量%以下含有することを特徴とする、［１］に記載の医薬組成物；

［３］剤形が錠剤である、［１］または［２］に記載の医薬組成物；

［４］錠剤の密度が１．２ｍｇ／ｍｍ[3]～１．４ｍｇ／ｍｍ[3]である、［１］～［３］のいずれか１に記載の医薬組成物；

［５］賦形剤として糖アルコールおよび水膨潤性添加剤を含有する、［１］～［４］のいずれか１に記載の医薬組成物；

［６］糖アルコールがＤ－マンニトールまたはエリスリトールであり、水膨潤性添加剤が部分アルファ－化デンプンまたは結晶セルロースである、［５］に記載の医薬組成物；

［７］糖アルコールがＤ－マンニトールであり、水膨潤性添加剤が部分アルファ－化デンプンである、［６］に記載の医薬組成物；

［８］パドル法毎分５０回転で溶出試験を行なうとき、ｐＨ６．８の溶出試験液中における、式（Ｉ）で表わされる化合物の平均溶出率が、溶出試験開始後３０分で６０%以上、かつ溶出試験開始後６０分で８０%以上であることを特徴とする［７］に記載の医薬組成物；

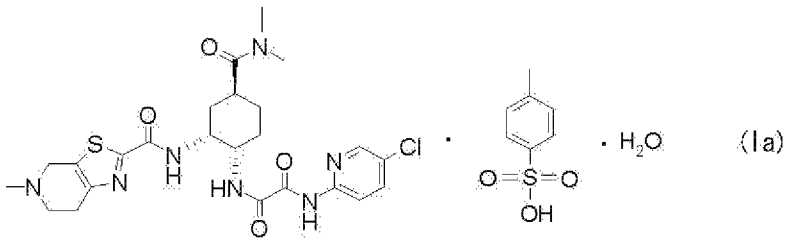
［９］パドル法毎分５０回転で溶出試験を行なうとき、ｐＨ６．８の溶出試験液中における、式（Ｉ）で表わされる化合物の平均溶出率が、溶出試験開始後３０分で７０％以上、かつ溶出試験開始後６０分で８０％以上であることを特徴とする［８］に記載の医薬組成物；

［１０］セルロース誘導体、ポリビニル化合物、アクリル酸誘導体および糖類から選択される１種または２種以上のコーティング剤によりコーティングされた、［１］～［９］のいずれか１に記載の医薬組成物；

［１１］コーティング剤が、ヒプロメロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、酢酸ビニル樹脂、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、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、白糖およびマンニトールからなる群から選択される１種または２種以上のコーティング剤である、［１］～［１０］のいずれか１に記載の医薬組成物；

［１２］式（Ｉ）で表わされる化合物、その薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物が、下記の式（Ｉａ）

[0012] [化3]



[0013] で表される、Ｎ$^{1}$－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩　１水和物である、［１］～［１１］のいずれか１に記載の医薬組成物、

に関する。

## 発明の効果

[0014] 本発明によれば、中性領域において良好な溶出特性を有する、化合物Ｉ等を含有する医薬組成物が提供される。

## 図面の簡単な説明

[0015] [図1]処方Ａ～Ｄの錠剤の中性領域における化合物Ｉの溶出性を示す図である。縦軸は、化合物Ｉの溶出率を示し、横軸は時間（分）を示す。各値のバーは標準偏差を示す。

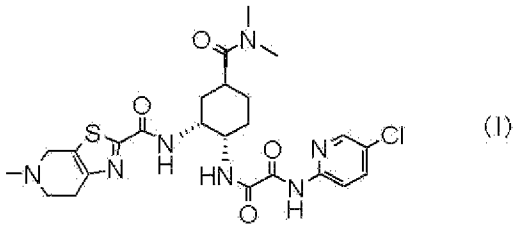
[図2]処方ＥまたはＢの錠剤の中性領域における化合物Ｉの溶出性を示す図である。縦軸は、化合物Ｉの溶出率を示し、横軸は時間（分）を示す。各値のバーは標準偏差を示す。

[図3]処方Ｆ、ＥまたはＧの錠剤の中性領域における化合物Ｉの溶出性を示す図である。縦軸は、化合物Ｉの溶出率を示し、横軸は時間（分）を示す。各値のバーは標準偏差を示す。

## 発明を実施するための形態

[0016] 下記の式（Ｉ）

[0017] [化4]



(I)

[0018] で表される、Ｎ¹－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ²－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド（化合物Ｉ）（$N^1$-(5-Chloropyridin-2-yl)-$N^2$-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl] -2-{[(5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrothiazolo[5, 4-c] pyridin-2-yl) carbonyl]amino}cyclohexyl) ethanediamide）は、国際一般名称（International Nonproprietary Names 、INN)を、エドキサバン（edoxaban）、N-(5-

クロロピリジン-2-イル)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [1, 3]チアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシル]オキサミド (N-(5-chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(N, N-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro[1, 3]thiazolo[5, 4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide) という。

[0019] 化合物Ｉは、溶媒和物（水和物を含む）であってもよく、薬理学上許容される塩または該塩の溶媒和物（水和物を含む）であってもよい。

[0020] 化合物Ｉの塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等が挙げられる。

[0021] 化合物Ｉの塩としては、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩が好ましく、ｐ－トルエンスルホン酸塩が特に好ましい。

[0022] 化合物Ｉ、その薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物として好ましいものとして、以下の化合物を挙げることができる。

Ｎ$^{1}$－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド；

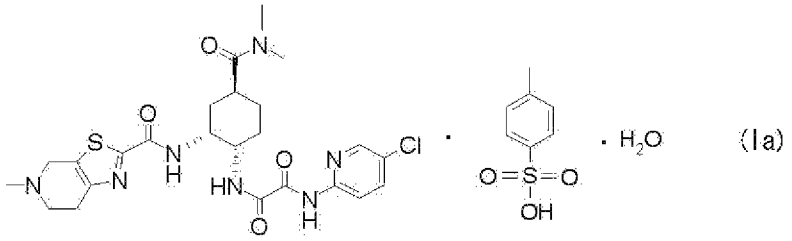
Ｎ$^{1}$－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　塩酸塩；

Ｎ$^{1}$－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，

６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩；および

下記の式（Ｉａ）

[0023] [化5]



[0024] で表される、Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩　１水和物（以下、化合物Ｉａと称する場合がある。）。

[0025] これらの化合物Ｉ、その薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物は、特許文献１～４に記載の方法またはそれに準じる方法によって製造することができる。

[0026] 錠剤等の経口投与用の医薬組成物においては、薬効成分の溶出性が有効性および安全性に大きな影響を及ぼすことから、各国において溶出性に関する基準が定められている。例えば、日本、米国および欧州では、各国の薬局方に溶出試験の方法が記載され、該溶出試験においては、種々の溶出試験液（以下、試験液または溶出液ともいう）が用いられている。これらの溶出試験液は、ｐＨ１～８の範囲に調整されている。例えば、各国の薬局方等に記載されている溶出試験液として、強酸性の溶出試験液（例えば、日本薬局方記載の第１液や、０．１Ｎ塩酸水溶液等）、ｐＨ３～５の溶出試験液（例えば、酢酸－酢酸ナトリウム緩衝液、ＭｃＩｌｖａｉｎｅ緩衝液等）およびｐＨ６．８の溶出試験液（例えば、日本薬局方記載の第２液や、ｐＨ６．８のリン酸塩緩衝液等）および水等が示されている。経口投与用製剤は、これらの

溶出試験液を用いた溶出試験において、溶出性が良好であることが求められている。

[0027] 化合物Ｉは、塩基性化合物であり、強酸性水溶液では良好な溶解性を示すが、中性の水溶液（中性の緩衝液など）では溶解性が低下する。化合物Ｉ等を含む医薬組成物もまた、中性の水溶液における化合物Ｉ等の溶出性が低い。本発明の特徴のうちのひとつは、医薬組成物中の化合物Ｉ等の量を調節することにより、中性領域において、化合物Ｉ等を含有する経口投与用医薬組成物からの化合物Ｉ等の溶出率を上げるというものである。すなわち、本発明は、化合物Ｉ等をある範囲の割合で医薬組成物中に含有させることを特徴とする、経口投与用の固形医薬組成物を提供する。具体的には、化合物Ｉ等を化合物Ｉ換算で０．５重量%以上１５重量%未満含有する本願発明の固形医薬組成物（例えば、錠剤）は、パドル法毎分５０回転で溶出試験を行なうとき、ｐＨ６．８の溶出試験液中における平均溶出率が、化合物Ｉ等を化合物Ｉ換算で１５重量%以上含有する固形医薬組成物（例えば、錠剤）に比べ良好な溶出性を示した。また、本発明の医薬組成物は、化合物Ｉ等の溶出の製剤（例えば、錠剤）間でのばらつきが改善されていた。

[0028] 医薬組成物中に含まれる化合物Ｉの量は、医薬組成物全重量に対して：上限は、１５重量%未満が好ましく、１４重量%以下、１３重量%以下、１２．５重量%以下、１２重量%以下、１１重量%以下または１０重量%以下がより好ましく；下限は、０．５重量%以上が好ましく、１重量%以上、２重量%以上、２．５重量%以上、３重量%以上、４重量%以上または５重量%以上がより好ましく：下限および上限としては、０．５重量%以上１５重量%未満が好ましく、２．５重量%以上１２．５重量%以下がより好ましく、５重量%以上１０重量%以下がさらにより好ましい。本明細書において「医薬組成物中に含まれる化合物Ｉの量」とは、式（Ｉ）で表されるフリー体化合物の重量をいう。薬効成分として式（Ｉ）で表されるフリー体化合物の薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物については、当該薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物の重量をフリー体の重量

に換算し、その換算重量の医薬組成物全体に対する割合が上記の範囲に入る場合、当該医薬組成物は本発明に含まれる。例えば、化合物Ｉａ　４０．４ｍｇをフリー体重量に換算すると３０ｍｇであるので、薬効成分として化合物Ｉａを４０．４ｍｇ含有する合計重量３００ｍｇの医薬組成物は、１０重量%の化合物Ｉを含有すると換算され、本発明の範囲に含まれる。

[0029] １単位の医薬組成物（例えば、錠剤またはカプセル剤）中に含まれる化合物Ｉ等の量は、化合物Ｉのフリー体換算で、通常１～１００ｍｇであり、５～１００ｍｇが好ましく、５～７５ｍｇがより好ましく、１５～６０ｍｇがさらにより好ましい。

[0030] 本発明はまた、化合物Ｉ等を前記の割合で含有し、かつ、コーティング剤でコーティングされた、経口投与用の固形の医薬組成物に関する。

[0031] 本発明の、化合物Ｉ等とコーティング剤を含有した経口投与用の固形の医薬組成物とは、錠剤等の固形製剤をコーティングしたものに限られず、コーティング剤を配合した種々の固形製剤を含む。例えば、化合物Ｉ等を含有する固形製剤において、コーティング剤が、該固形製剤中にマトリックス状に配合される固形製剤等も含まれる。

[0032] コーティング剤としては、製剤分野で錠剤や顆粒をコーティングする際に用いられる一般的なコーティング剤を挙げることができ、腸内のｐＨ環境下で溶解しにくいものが好ましく、より具体的には一般的に腸溶性コーティング剤として用いられているものよりも、腸内のｐＨ環境下で溶解しにくいコーティング剤が好ましい。

[0033] 好ましいコーティング剤の具体例としては、（１）セルロース誘導体：ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースまたはメチルセルロース等；（２）ポリビニル化合物：ポリビニルアルコール、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートまたは酢酸ビニル樹脂等；（３）アクリル酸誘導体：アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳまたはアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液等；および（

４）糖類（糖アルコール類を含む。）：糖衣コーティングに用いられる白糖またはマンニトール等；を挙げることができる。これらのコーティング剤は、１種のみを用いてもよいし、２種以上を組み合わせて用いてもよい。ここで、ヒプロメロースあるいはヒプロメロース系としては、例えば、ヒプロメロース２２０８、ヒプロメロース２９０６またはヒプロメロース２９１０等の粘度（ミリパスカル秒，ｍＰａ・ｓ）の異なるものを包含し、これら粘度の異なるものを１種で用いてもよく、または２種以上を混合して用いてもよい。

[0034] これらのコーティング剤のうち、セルロース誘導体としてヒプロメロース、メチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース；ポリビニル化合物としてポリビニルアルコール、ポビドン、酢酸ビニル樹脂またはポリビニルアセタール、ジエチルアミノアセテート；アクリル酸誘導体としてアミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳまたはアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液；および糖類（糖アルコール類を含む。）として白糖またはマンニトール；からなる群より選択される１種または２種以上が好ましい。

[0035] これらのコーティング剤のうち、セルロース誘導体およびポリビニル化合物から選ばれる１種または２種以上がより好ましく；ヒプロメロース、エチルセルロースおよびポリビニルアルコールから選ばれる１種または２種以上がさらに好ましく；ヒプロメロースが特に好ましい。

[0036] 本発明においては、上記のコーティング剤と、コーティング液を調製するために必要な可塑剤等を組み合わせて配合することができる。コーティング液を調製するために必要な可塑剤等としては、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；クエン酸トリエチル；トリアセチン；またはタルク

等を挙げることができる。さらに、上記に挙げたコーティング剤に、後述する着色剤を添加して、本発明の医薬組成物に配合してもよい。

[0037] 本発明の医薬組成物は、コーティング剤を０．５～２０重量%、好ましくは１．０～１５重量%、さらに好ましくは１．５～１０重量%を含有する。

[0038] 本発明において、上記のコーティング剤を用いて、化合物Ｉ等を含有する固形製剤をコーティングするには、周知の固形製剤のコーティング方法を採用することができる。例えば、化合物Ｉ等を含有する固形製剤に、流動層コーティング機や、パンコーティング機を用いてコーティング剤の溶解液／分散液を噴霧してコーティングする方法や、化合物Ｉ等を含有する固形製剤をコーティング液に浸漬する方法、さらには、気流衝撃を利用した乾式コーティング法等を挙げることができるが、コーティング方法はこれらに限定されるものではない。また、コーティングする前の化合物Ｉ等を含有する固形製剤の製造においても、従来から知られている方法を用いればよい。

[0039] 従って、本発明の医薬組成物は、薬効成分である化合物Ｉ等を含有する固形製剤を、周知の方法で製造し、次いで、得られた固形製剤を、コーティング剤によりコーティングすることにより製造することができる。

[0040] コーティングする前の化合物Ｉ等を含有する固形製剤については、特に限定されるものではないが、以下の形態が好ましい。

[0041] 錠剤等の固形製剤の製造に使用される賦形剤としては、特に限定されず、当業者によって通常使用される賦形剤を用いることができる。

[0042] 好ましい賦形剤としては、糖アルコール類、水膨潤性添加剤またはこれら組み合わせが挙げられる。

[0043] 糖アルコール類としては、マンニトール、エリスリトールまたはキシリトール等が好ましく；マンニトールが特に好ましい。

[0044] 本発明における水膨潤性添加剤とは、水を添加すると膨潤する医薬用添加物を意味する。本発明における水膨潤性添加剤としては、例えば、水膨潤性を有する賦形剤および基剤等が挙げられる。水膨潤性添加剤の具体例としては、部分アルファ－化デンプン、アルファ－化デンプン、結晶セルロース、

カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース（カルボキシメチルセルロース）、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム（クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム）、大豆レシチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トラガント末またはベントナイト等が挙げられ、これらは、１種または２種以上を組み合わせて配合することができる。

[0045] 水膨潤性添加剤としては、このうち、部分アルファ－化デンプンおよび結晶セルロースが好ましく；部分アルファ－化デンプンがより好ましい。結晶セルロースとしてはセオラス（旭化成社製）が特に好ましい。部分アルファ－化デンプンとしては、ＰＣＳ（旭化成社製）、Ｓｔａｒｃｈ１５００（日本カラコン社製）が特に好ましい。

[0046] 本発明には、糖アルコール類以外の水溶性賦形剤を配合することができ、該水溶性賦形剤としては、果糖、精製白糖、白糖、精製白糖球状顆粒、乳糖、無水乳糖、白糖・デンプン球状顆粒、半消化体デンプン、ブドウ糖、ブドウ糖水和物、粉糖、プルラン、β－シクロデキストリン等；糖類以外として、アミノエチルスルホン酸、アメ粉、塩化ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリシン、グルコン酸カルシウム、Ｌ－グルタミン、酒石酸、酒石酸水素カリウム、炭酸アンモニウム、デキストラン４０、デキストリン、乳酸カルシウム、ポビドン、マクロゴール（ポリエチレングリコール）１５００、マクロゴール１５４０、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、無水クエン酸、ＤＬ－リンゴ酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムまたはリン酸二水素ナトリウム等を挙げることができる。

[0047] 水溶性賦形剤としては、糖類が好ましく；具体的には、精製白糖、白糖、乳糖、乳糖造粒物、ブドウ糖、ブドウ糖水和物、粉糖またはプルラン等がより好ましく；乳糖がより好ましい。

[0048] 化合物Ｉ等を含有する固形製剤は、糖アルコール類を０．０１重量%～９９．０重量%、好ましくは２０重量%～８０重量%、さらに好ましくは４０重量%～６０重量%含有していてもよい。また、化合物Ｉを含有する固形製剤は、水膨潤性添加剤を０．０１重量%～９０重量%、好ましくは０．１重

量%～８０重量%、さらに好ましくは５重量%～５０重量%含有していてもよい。

[0049] 上記の水膨潤性添加剤および糖アルコール類を含有する製剤の場合、水膨潤性添加剤と糖アルコール類との配合比は、水膨潤性添加剤１重量部に対して、糖アルコール類が０．０５重量部～５０重量部であることが好ましく、１重量部～１０重量部であることがさらに好ましく、１．５重量部～４重量部がさらになお好ましい。

[0050] 上記の化合物Ｉ等を含有する医薬組成物には、上記糖アルコール類と水膨潤性添加剤との組合せに加え、本発明の効果に影響を与えない範囲内で、水不溶性の賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、着色剤、光沢化剤等を配合してもよい。

[0051] 水不溶性の賦形剤としては、Ｌ－アスパラギン酸、アルギン酸、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、クロスポビドン、グリセロリン酸カルシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、粉末セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、小麦粉、コムギデンプン、コムギ胚芽粉、小麦胚芽油、米粉、コメデンプン、酢酸フタル酸セルロース、酸化チタン、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、第三リン酸カルシウム、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、天然ケイ酸アルミニウム、トウモロコシデンプン、トウモロコシデンプン造粒物、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、無水リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム造粒物またはリン酸二水素カルシウム等が挙げられ；水不溶性の賦形剤としては、結晶セルロースまたは粉末セルロースが好ましい。

[0052] 崩壊剤としては、アジピン酸、アルギン酸、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、クエン酸カルシウム、クロ

スカルメロースナトリウム、クロスポビドン、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、コムギデンプン、コメデンプン、酢酸フタル酸セルロース、ステアリン酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、トラガント末、バレイショデンプン、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スターチ、部分アルファ一化デンプン、フマル酸一ナトリウム、ポビドン、無水クエン酸、メチルセルロースまたはリン酸二水素カルシウム等が挙げられ；崩壊剤としては、クロスポビドンまたはカルボキシメチルスターチナトリウムが好ましい。

[0053] 結合剤としては、アメ粉、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、加水分解ゼラチン末、加水分解デンプン加軽質無水ケイ酸、果糖、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、含水二酸化ケイ素、カンテン末、軽質無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、高分子ポリビニルピロリドン、コポリドン、小麦粉、コムギデンプン、米粉、コメデンプン、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、酒石酸ナトリウムカリウム、常水、ショ糖脂肪酸エステル、精製ゼラチン、精製白糖、ゼラチン、Ｄ－ソルビトール、デキストリン、デンプン、トウモロコシデンプン、トラガント、トラガント末、乳糖、濃グリセリン、白糖、バレイショデンプン、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、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２２０８、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２９０６、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ピペロニルブトキシド、ブドウ糖、部分アルファ一化デンプン、フマル酸、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２９１０混合物、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコー

ル（完全ケン化物）、ポリビニルアルコール（部分ケン化物）、ポリリン酸ナトリウム、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、マクロゴール２００００、Ｄ－マンニトールまたはメチルセルロース等が挙げられる。

[0054] 流動化剤としては、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、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、第三リン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプンまたはメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を挙げることができる。

[0055] 滑沢剤としては、カカオ脂、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、サラシミツロウ、酸化マグネシウム、酒石酸ナトリウムカリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシル４０、セタノール、ダイズ硬化油、ゼラチン、タルク、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、フマル酸、フマル酸ステアリルナトリウム、マクロゴール６００、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、ミツロウ、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ラウリル酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム等が挙げられる。

[0056] 着色剤としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、オレンジエッセンス、褐色酸化鉄、β－カロチン、黒酸化鉄、食用青色１号、食用青色２号、食用赤色２号、食用赤色３号、食用赤色１０２号、食用黄色４号、食用黄色５号等を挙げることができる。

[0057] 光沢化剤としては、カルナウバロウ、硬化油、酢酸ビニル樹脂、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル４０、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、精製パラフィン・カルナウバロウ混合ワックス、セタノール、タルク、中金箔、白色セラック、パラフィン、ポビドン、マクロゴール１５００、マクロゴール４

０００、マクロゴール６０００、ミツロウ、モノステアリン酸グリセリンまたはロジン等が挙げられ；光沢化剤としては、このうち、特にカルナウバロウ、酸化チタンまたはタルクが好ましい。

[0058] 本発明の医薬組成物は、経口投与可能な固形製剤であればその剤形は特に制限されないが、錠剤、顆粒剤、散剤（細粒を含む）またはカプセル剤が好ましい。また、その製造方法は、固形製剤の周知の製造方法を採用することができる。例えば、本発明の医薬組成物は、化合物Ｉ等と、糖アルコール類および／または水膨潤性添加剤、さらに必要に応じて崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、着色剤および光沢化剤等を配合し、例えば、日本薬局方の製剤総則に記載されている固形製剤の製造法により製造することができる。

[0059] 本発明の医薬組成物の剤形が顆粒剤の場合、例えば、化合物Ｉ等に、糖アルコール類および／または水膨潤性添加剤を配合し、さらに必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、もしくはその他の適切な添加物を配合して混和して均質とした後、適切な方法で粒状として顆粒を得る。さらに、流動層コーティング機にて、得られた顆粒に、コーティング剤の懸濁液／溶解液を噴霧してコーティングすることも可能である。

[0060] また、本発明の医薬組成物の剤形が散剤の場合、例えば、化合物Ｉ等に、糖アルコール類および／または水膨潤性添加剤を配合し、さらに必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、もしくはその他の適切な添加物を配合して混和して均質とした後、適切な方法で粉末または微粒状として粉末または微粒状のものを得る。さらに、流動層コーティング機にて、得られた粉末または微粒状のものに、コーティング剤の溶解液／懸濁液を噴霧してコーティングすることも可能である。

[0061] また、本発明の剤形がカプセル剤の場合は、前記顆粒剤または散剤を適当なカプセル剤皮に充填すればよい。

[0062] また、本発明の医薬組成物の剤形が錠剤の場合、化合物Ｉ等および使用可能な医薬品添加物の混合末、好ましくは化合物Ｉ等、糖アルコール類および／または水膨潤性添加剤ならびに使用可能な医薬品添加物の混合末をそのま

ま圧縮成型することにより製造してもよいし、化合物Ｉ等および使用可能な医薬品添加物の混合末、好ましくは化合物Ｉ等、糖アルコール類および／または水膨潤性添加剤ならびに使用可能な医薬品添加物の混合末を流動層造粒や攪拌造粒等により造粒し、得られた顆粒を圧縮成型することにより製造してもよい。圧縮成型圧は、本発明の効果に影響を与えない範囲で、適宜決定することができるが、例えば、５～２０ｋＮ、好ましくは、６～１５ｋＮで圧縮成型することが好ましい。本発明の医薬組成物が錠剤の場合、密度は特に限定されないが、例えば、１．１～１．５ｍｇ／ｍｍ$^3$、好ましくは、１．２～１．４ｍｇ／ｍｍ$^3$である。また、錠剤の形状は、特に制限はないが、レンズ型、円盤型、円形、楕円形（例えば、キャプレット）、または三角形やひし形等の多角形のものが好ましい。さらに、パンコーティング機にて、得られた錠剤にコーティング剤の懸濁液／溶解液を噴霧してコーティングすることも可能である。

[0063] 本発明医薬組成物における、上記化合物Ｉ等の溶出性は、例えば、日本薬局方、米国薬局方（ＵＳＰ）および欧州薬局方に記載されている溶出試験法によって評価することができる。これらの溶出試験において用いられる溶出試験液を以下に例示する。

[0064] 強酸性の溶出試験液としては、例えば、日本薬局方記載の第１液や、米国薬局方に記載のＵＳＰ ０．１Ｎ ＨＣｌ、Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ Ｇａｓｔｒｉｃ Ｆｌｕｉｄ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｅｎｚｙｍｅ等を挙げることができる。ただし、強酸性の溶出試験液は、これらに限られるものではない。

[0065] 例えば、ｐＨ６．８の溶出試験液としては、日本薬局方記載の第２液やリン酸塩緩衝液ｐＨ６．８、米国薬局方記載のＵＳＰ Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ（ｐＨ６．８）、Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ Ｉｎｔｅｒｓｔｉｎａｌ Ｆｌｕｉｄ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｅｎｚｙｍｅ、欧州薬局方記載のＰｈｏｓｐｈａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｐＨ６．８等を挙げることができる。ただし、ｐＨ６．８の溶出試験液は、これらに限られるものではない。

[0066] また、ｐＨ３～５の溶出試験液としては、例えば、ｐＨ４．０やｐＨ４．５の溶出試験液のことであり、具体的には、日本薬局方記載の酢酸－酢酸ナトリウム緩衝液や米国薬局方記載のＵＳＰ　Ａｃｅｔａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒ、欧州薬局方記載のＡｃｅｔａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｐＨ４．５等を挙げることができる。また、ｐＨ４．０の薄めたＭｃＩｌｖａｉｎｅの緩衝液も用いられる。ただし、ｐＨ３～５の溶出試験液は、これらに限られるものではない。

[0067] これらの溶出試験液は、各国の薬局方等に記載された方法で調製される。これらの溶出試験液のｐＨは、溶出試験液が緩衝液の場合、各溶出試験液に規定されたｐＨの±０．０５以内となることが好ましい。

[0068] 本発明の医薬組成物は、日本薬局方溶出試験法に記載の方法（パドル法；毎分５０回転）で行なうとき、ｐＨ６．８の溶出試験液中における化合物Ｉの平均溶出率が、溶出試験開始後６０分で７０％以上であるのが好ましく；溶出試験開始後６０分で８０％以上であるのがより好ましく；溶出試験開始後３０分で６０％以上、かつ溶出試験開始後６０分で８０％以上であるのがさらにより好ましく；溶出試験開始後３０分で７０％以上、かつ溶出試験開始後６０分で８０％以上であるものがなおさらにより好ましい。

[0069] また、日本薬局方溶出試験法に記載の方法（パドル法；毎分５０回転）で行なうとき、ｐＨ４．５の溶出試験液中における化合物Ｉの平均溶出率が、溶出試験開始後３０分で８５％以上であることが好ましい。

[0070] なお、上記「平均溶出率」とは、１種の固形製剤について、少なくとも３個、好ましくは６個、さらに好ましくは１２個の溶出率を測定し、それらの平均値を求めたものである。

[0071] 本発明の医薬組成物は、高い活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）阻害作用を示すことから、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤として有用である。本発明の医薬組成物は、ヒトを含む哺乳類のための医薬、活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓および／または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療

薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、肺梗塞、肺塞栓、心筋梗塞、狭心症、非弁膜性心房細動（ＮＶＡＦ）に伴う血栓および／または塞栓症、深部静脈血栓症、外科的手術後の深部静脈血栓症、人工弁／関節置換後の血栓形成、股関節全置換術（ＴＨＲ）後の血栓塞栓症、膝関節全置換術（ＴＫＲ）後の血栓塞栓症、股関節骨折手術（ＨＦＳ）後の血栓塞栓症、血行再建後の血栓形成および／または再閉塞、バージャー病、汎発性血管内凝固症候群、全身性炎症性反応症候群（ＳＩＲＳ）、多臓器不全（ＭＯＤＳ）、体外循環時の血栓形成あるいは採血時の血液凝固の予防剤（本明細書において、予防とは２次予防を含む。以下、同様。）および／または治療剤として有用である。

## 実施例

[0072] 次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

[0073] （実施例１）

化合物Ｉ（化合物Ｉａ）の量を一定に保ったまま錠剤重量を変化させた場合の、中性領域における各錠剤からの化合物Ｉの溶出率を比較した。

[0074] （１）表１に記載された処方で化合物Ｉａを含有する錠剤を製造し、日本薬局方に記載の第２法（パドル法）、５０ｒｐｍにより溶出性を検討した。溶出率は、錠剤６個の平均溶出率を算出した。溶出試験液としては、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液（ＵＳＰ　Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｂｕｆｆｅｒ（ｐＨ６．８）を用いた。

[0075] 錠剤は、表１記載の処方のうち、ヒドロキシプロピルセルロース並びにステアリン酸マグネシウムを除く成分を、ビニール袋を用いて混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液で造粒した。この顆粒にステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用顆粒とした後、これを圧縮成型（処方Ａ：１９×７．５ｍｍ、キャプレット、打錠圧１２ｋＮ、処方Ｂ：錠径９．５ｍｍφ、丸型臼杵、打錠圧８．５ｋＮ、処方Ｃ：錠径８．５ｍｍφ、丸型臼杵、打錠圧６ｋＮ、処方Ｄ：錠径７．５ｍｍφ、丸型臼杵、打錠圧４．５ｋＮ）することにより、製錠を行なった。なお、各錠剤は、錠剤の密度の違いによる中

性付近の溶出性の影響を除外するため、錠剤の密度が一定（１．２５ｍｇ／ｍｍ$^3$）となるように設計した。

[0076] 表１に記載の成分として、以下のものを使用した。賦形剤としてＤ－マンニトール（Roquette社製（商品名：Pearitol 50C）または東和化成工業製（商品名：マンニットP））および部分アルファ－化デンプン（旭化成ケミカルズ社製（商品名：PCS PC-10））、崩壊剤としてクロスポビドン（ISP社製（商品名：Polyplasdone INF-10））、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製（商品名：HPC-L））、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（タイコヘルスケア社製（商品名：HyQual））。

[0077] [表1]

| 処方 | | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|---|
| 成分(mg) | 化合物Ｉａ（化合物Ｉ換算） | 40.4 (30.0) | 40.4 (30.0) | 40.4 (30.0) | 40.4 (30.0) |
| | Ｄ－マンニトール | 354.4 | 162.4 | 99.2 | 67.3 |
| | 部分アルファ－化デンプン | 150.0 | 69.6 | 42.0 | 28.5 |
| | クロスポビドン | 32.1 | 16.05 | 10.7 | 8.0 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 18.3 | 9.15 | 6.1 | 4.6 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 4.8 | 2.4 | 1.6 | 1.2 |
| 錠剤重量（mg） | | 600.0 | 300.0 | 200.0 | 150.0 |
| 錠剤中の化合物Ｉの比率 | | 5% | 10% | 15% | 20% |

[0078] 表１の処方の錠剤について、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液における溶出試験の結果を図１に示す。

[0079] その結果、１錠剤中の化合物Ｉの比率を低下させるほど、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液における化合物Ｉの溶出率が改善することが分かった。

[0080] （２）Ｄ－マンニトールのかわりにエリスリトール、部分アルファ－化デンプンのかわりに結晶セルロースを用いて（１）と同様の溶出試験を行ったところ、同様に、１錠剤中の化合物Ｉの比率を低下させるほど、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液における化合物Ｉの溶出率が改善された。

[0081] （実施例２）

次に、錠剤重量を一定に保ったまま化合物Ｉ（化合物Ｉａ）の量を変化させた場合の、中性領域における各錠剤の化合物Ｉの溶出率を比較した。

[0082] 錠剤は、表２記載の処方のうち、ヒドロキシプロピルセルロース並びにステアリン酸マグネシウムを除く成分を、ビニール袋を用いて混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液で造粒した。この顆粒にステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用顆粒とした後、これを圧縮成型（錠径９．５ｍｍφ、丸型臼杵、打錠圧８．５ｋＮ）することにより、製錠を行なった。なお、各錠剤は、錠剤の密度の違いによる中性付近の溶出性の影響を除外するため、錠剤の密度が一定（１．２５ｍｇ／ｍｍ$^3$）となるように設計した。

このように製造した錠剤を用いて、実施例１と同様の方法で溶出性を検討した。なお、溶出率は、錠剤６個の平均溶出率を算出した。

[0083] [表2]

| 処方 | | E | B |
|---|---|---|---|
| 成分(mg) | 化合物Ｉａ（化合物Ｉ換算） | 20.2 (15.0) | 40.4 (30.0) |
| | Ｄ－マンニトール | 177.2 | 162.4 |
| | 部分アルファー化デンプン | 75.0 | 69.6 |
| | クロスポビドン | 16.05 | 16.05 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 9.15 | 9.15 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 2.4 | 2.4 |
| 錠剤重量（mg） | | 300.0 | 300.0 |
| 錠剤中の化合物Ｉの比率 | | 5% | 10% |

[0084] 表２の処方の錠剤について、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液における溶出試験の結果を図２に示す。

[0085] その結果、同じ重量かつ同じ形状の錠剤どうしで比較した場合においても、各錠剤中の化合物Ｉの比率を低下させるほど、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液における化合物Ｉの溶出率が改善することが分かった。

[0086] （実施例３）

次に、錠剤中の化合物Ｉ（化合物Ｉａ）の比率を一定に保ったまま錠剤重量を変化させた場合の、中性領域における各錠剤の化合物Ｉの溶出率を比較

した。

[0087] 錠剤は、表３記載の処方のうち、ヒドロキシプロピルセルロース並びにステアリン酸マグネシウムを除く成分を、ビニール袋を用いて混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液で造粒した。この顆粒にステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用顆粒とした後、これを圧縮成型（処方Ｅ：錠径９．５ｍｍφ、丸型臼杵、打錠圧８．５ｋＮ、処方Ｆ：錠径６．７ｍｍφ、丸型臼杵、打錠圧５ｋＮ、処方Ｇ：１９×７．５ｍｍ、キャプレット、打錠圧１２ｋＮ）することにより、製錠を行なった。なお、各錠剤は、錠剤の密度の違いによる中性付近の溶出性の影響を除外するため、錠剤の密度が一定（１．２５ｍｇ／ｍｍ$^3$）となるように設計した。このように製造した錠剤を用いて、実施例１と同様の方法で溶出性を検討した。なお、溶出率は、錠剤６個の平均溶出率を算出した。

[0088] [表3]

| 処方 | | F | E | G |
|---|---|---|---|---|
| 成分(mg) | 化合物Ｉａ（化合物Ｉ換算） | 6.7 (5.0) | 20.2 (15.0) | 40.4 (30.0) |
| | Ｄ－マンニトール | 59.1 | 177.2 | 354.4 |
| | 部分アルファー化デンプン | 25.0 | 75.0 | 150.0 |
| | クロスポビドン | 5.35 | 16.05 | 32.1 |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 3.05 | 9.15 | 18.3 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.8 | 2.4 | 4.8 |
| 錠剤重量（ｍｇ） | | 100.0 | 300.0 | 600.0 |
| 錠剤中の化合物Ｉの比率 | | 5% | 5% | 5% |

[0089] 表３の処方の錠剤について、ｐＨ６．８　リン酸塩緩衝液における溶出試験の結果を図３に示す。

[0090] その結果、錠剤中の化合物Ｉａの比率が６．７％（錠剤中の化合物Ｉの比率に換算すると５％）の場合、いずれの錠剤重量（１００ｍｇ、３００ｍｇまたは６００ｍｇ）の錠剤も良好な溶出性を示した。また、錠剤中の化合物Ｉの比率が一定の場合、１錠中の化合物Ｉの量が多いほど溶出が遅くなるこ

とが分かった。

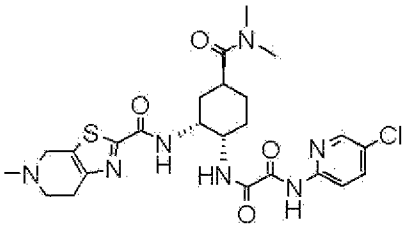
## 産業上の利用可能性

[0091] 本発明により、中性領域における溶出性が改善された血栓または塞栓の予防および／または治療剤として有用な医薬組成物が提供される。

# 請求の範囲

[請求項1] 下記の式（Ｉ）

[化1]



(I)

で表される、Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド、その薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する固形の医薬組成物であって、式（Ｉ）で表される化合物の含有量が、医薬組成物全重量に対して０．５重量%以上１５重量%未満であることを特徴とする、医薬組成物。

[請求項2] 式（Ｉ）で表される化合物を医薬組成物全重量に対して５重量%以上１０重量%以下含有することを特徴とする、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 剤形が錠剤である、請求項１または２に記載の医薬組成物。

[請求項4] 錠剤の密度が１．２ｍｇ／ｍｍ[3]～１．４ｍｇ／ｍｍ[3]である、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項5] 賦形剤として糖アルコールおよび水膨潤性添加剤を含有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 糖アルコールがＤ－マンニトールまたはエリスリトールであり、水膨潤性添加剤が部分アルファ－化デンプンまたは結晶セルロースである、請求項５に記載の医薬組成物。

[請求項7] 糖アルコールがＤ－マンニトールであり、水膨潤性添加剤が部分アルファ－化デンプンである、請求項６に記載の医薬組成物。

[請求項8] パドル法毎分５０回転で溶出試験を行なうとき、ｐＨ６．８の溶出試験液中における、式（Ｉ）で表わされる化合物の平均溶出率が、溶出試験開始後３０分で６０％以上、かつ溶出試験開始後６０分で８０％以上であることを特徴とする請求項７に記載の医薬組成物。

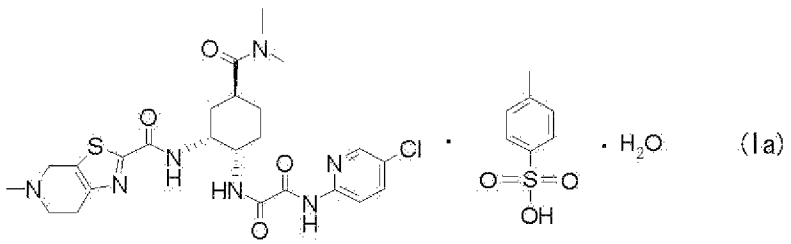
[請求項9] パドル法毎分５０回転で溶出試験を行なうとき、ｐＨ６．８の溶出試験液中における、式（Ｉ）で表わされる化合物の平均溶出率が、溶出試験開始後３０分で７０％以上、かつ溶出試験開始後６０分で８０％以上であることを特徴とする請求項８に記載の医薬組成物。

[請求項10] セルロース誘導体、ポリビニル化合物、アクリル酸誘導体および糖類から選択される１種または２種以上のコーティング剤によりコーティングされた、請求項１～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項11] コーティング剤が、ヒプロメロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、酢酸ビニル樹脂、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、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、白糖およびマンニトールからなる群から選択される１種または２種以上のコーティング剤である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 式（Ｉ）で表わされる化合物、その薬理上許容される塩またはそれらの溶媒和物が、下記の式（Ｉａ）

[化2]



(Ia)

で表される、Ｎ$^{1}$－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４

－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩　１水和物である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。