明　細　書

発明の名称 ： アルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物、特に経口投与用の医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] バイオアベイラビリティは、投与された薬物が全身循環血中にどれだけ到達して作用するかを示す指標であり、薬効や毒性と密接に関連する臨床的に重要なパラメーターである。一般にバイオアベイラビリティの低い薬物は、期待される薬効が得られなかったり、個体内又は個体間変動が大きくなったりすることから、薬効や毒性の予測・制御が困難となる。したがって、医薬品の開発においては、適切なバイオアベイラビリティを得ることが重要である。経口投与される薬物では、消化管からの吸収効率、肝臓・消化管での代謝の影響を受けるが、特に難溶性薬剤の場合には、適切なバイオアベイラビリティを得るために、製剤からの薬物の溶出性や、薬物の水への溶解性を改善することが重要となる。

[0003] 薬物の溶出性や吸収性改善のための方法としては、原薬の微細化や可溶化、界面活性剤などの可溶化剤を配合する方法が広く知られている。しかしながら、有効成分の構造及び性質、製剤の種類によって、好適に使用できる界面活性剤は異なるため、難溶性薬剤について最適な製剤処方を見出すことは容易なことではない。

[0004] 陰イオン性界面活性剤の1種であるラウリル硫酸ナトリウムは、安定化剤、界面活性剤、滑沢剤、可溶化剤、基剤、結合剤、光沢化剤、賦形剤、崩壊剤、乳化剤、発泡剤、分散剤等として、製剤に配合できることが知られている

。例えば、特定の化合物を含有する顆粒にラウリル硫酸ナトリウムを溶解補助剤として添加して製剤を調製した例が報告されている（特許文献１）。

[0005] 一方、優れたＦＧＦＲ阻害作用を有し、抗腫瘍活性を示す化合物として（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン（以下、本明細書において「化合物Ａ」とも言う）が報告されている（特許文献２～６）。

化合物Ａについては、溶出性の改善についても、他の目的のためにも、アルキル硫酸ナトリウムと併用することについて報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開２０１６－１０４７６２号公報

特許文献2：国際公開ＷＯ２０１３／１０８８０９パンフレット

特許文献3：国際公開ＷＯ２０１５／００８８４４パンフレット

特許文献4：国際公開ＷＯ２０１５／００８８３９パンフレット

特許文献5：国際公開ＷＯ２０１６／１５９３２７パンフレット

特許文献6：国際公開ＷＯ２０１７／１５０７２５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] 化合物Ａは、優れたＦＧＦＲ阻害作用及び抗腫瘍活性を有する一方、製剤化した場合の適切なバイオアベイラビリティの確保において、改善の余地があった。例えば、中性のｐＨ領域での溶出性、及び吸収性の改善が求められていた。従って、本発明の課題の１つは、より優れた溶出性、安定性、及び吸収性を有し、製造が容易な化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩の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

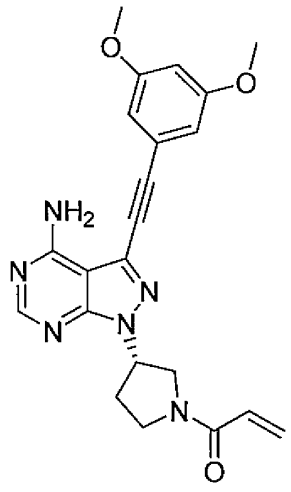
[0008] 本発明者等は、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物

において、様々な化合物を添加し、化合物Ａの溶出性、安定性、吸収性の改善効果の有無について種々検討を行った。その結果、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩の場合、アルキル硫酸ナトリウムを添加することにより、優れた溶出性、安定性、及び吸収性を有し、製造適性が優れた医薬組成物が得られることを見出した。本発明者等は更に、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩及びアルキル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物におけるより有効な添加剤についても検討を重ね、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、以下の［１］～［１５］に係るものである。

［１］以下の構造を有する（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩、及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物。

[化1]



(化合物Ａ)

［２］ラウリル硫酸ナトリウムが、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン１質量部に対し、０．０５～１５質量部の範囲で含まれる、上記［１］に記載の組成物。

［３］ラウリル硫酸ナトリウムが、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン１質量部に対し、０．２～５質量部の範囲で含まれる、上記［１］又は［２］に記載の組成物。

［４］さらにクロスポビドン、カルメロースナトリウム及びカルメロースカルシウムからなる群より選ばれる少なくとも１種の化合物を含む、上記［１］～［３］のいずれかに記載の組成物。

［５］クロスポビドンを含む、上記［４］に記載の組成物。

［６］ラウリル硫酸ナトリウムが、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン１質量部に対し、０．２～５質量部の範囲で含まれ、さらにクロスポビドンが０．２～５質量部の範囲で含まれる上記［１］～［５］に記載の組成物。

［７］さらに、Ｄ－マンニトール及び乳糖からなる群より選ばれる少なくとも１種を含む、上記［１］～［６］のいずれかに記載の組成物。

［８］シロップ剤、散剤、顆粒剤、錠剤又はカプセル剤の形態である、上記［１］～［７］のいずれかに記載の組成物。

［９］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物にラウリル硫酸ナトリウムを添加することを特徴とする、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オンの医薬組成物からの溶出性改善方法。

［１０］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル

－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物にラウリル硫酸ナトリウムを添加することを特徴とする、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オンの吸収性改善方法。

［１１］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物にラウリル硫酸ナトリウムを添加することを特徴とする、該医薬品の製造適性改善方法。

［１２］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩の溶出性改善のための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用。

［１３］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩の吸収性改善のための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用。

［１４］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物の製造適性改善のための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用。

［１５］（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を製造するための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用。

本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2018-051620号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、優れた溶出性、安定性、及び吸収性を有し、滑沢性及び流動性などの製造適性が優れた化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物を提供することができる。

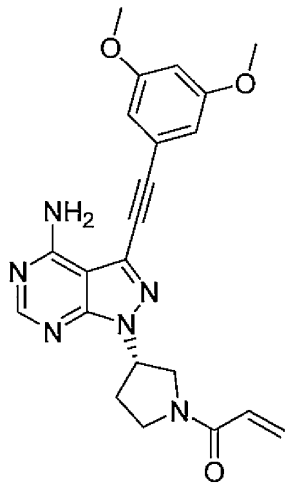
図面の簡単な説明

[0011] [図1]配合性３７及び比較例２０の錠剤について、打錠機から錠剤を取り出す圧力を評価した結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の医薬組成物は、有効成分として化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有するものであるが、本発明の効果を奏する限り他の有効成分を含んでいても良い。化合物Ａ（（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン）の構造を以下に示す。

[0013] [化2]



(化合物 A)

[0014] 化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等

）であっても、無溶媒和物であってもよく、本発明においては、いずれも「化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩」に包含される。化合物Ａの薬学的に許容される塩としては、特に限定するものではないが、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸等の有機酸との付加塩、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩は、例えば特許文献２又は５に記載の方法で製造できる。本明細書において、「化合物Ａ」との記載は、化合物Ａの薬学的に許容される「塩」及び上記「溶媒和物」を含めることを意図し得る。

[0015] 本発明に用いられる化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩は、溶出性、安定性、吸収性、及び製造適性などの面から、医薬組成物全体の１～５０質量％であることが好ましく、より好ましくは２～３０質量％であり、さらに好ましくは３～１８質量％である。

[0016] 化合物Ａの投与後のバイオアベイラビリティを改善するためには、特に生体内での製剤からの化合物Ａの溶出性、及び体内への吸収性を向上させることが求められる。

上記の通り、一般に、難溶性の有効成分を持つ医薬組成物には、可溶化剤を使用することがある。可溶化剤としては、界面活性剤、ポリエーテル化合物、ポロキサマーなどを挙げることができる。当該界面活性剤としては、アルキル硫酸塩、ショ糖脂肪酸エステル（ＤＫエステル、など）、ポリソルベート（Ｔｗｅｅｎ２０、Ｔｗｅｅｎ６０、Ｔｗｅｅｎ８０など）、ポリオキシエチレンヒマシ油（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬなど）が挙げられる。当該ポリエーテル化合物には、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００、マクロゴールなど）などが挙げられる。当該ポロキサマーとしては、ルトロール（Ｌｕｔｒｏｌ　Ｆ６８など）が挙げられる。

[0017] 化合物Ａの場合、可溶化剤としてアルキル硫酸ナトリウムを用いたところ

、他の可溶化剤に比べて顕著に溶解度を高めることができた。加えて、化合物Ａの化学的な安定性、医薬組成物の剤形そのものの物理的な安定性を維持できるだけでなく、経口投与した際の吸収性を高めるものであった。

[0018] アルキル硫酸ナトリウムとしては、炭素数１０～１８のアルキル基を有する硫酸ナトリウムが挙げられ、具体的にはデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ又はドデシル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）とも称される）、テトラデシル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム（ヘキサデシル硫酸ナトリウム）、ステアリル硫酸ナトリウム（オクタデシル硫酸ナトリウム）などが挙げられる。溶出性、安定性、吸収性、及び製造適性などの点から、本発明において使用するアルキル硫酸ナトリウムは、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムである。ラウリル硫酸ナトリウムは、ＮＩＫＫＯＬ ＳＬＳ（日光ケミカルズ株式会社製）、エマールＯＳ（花王株式会社）、Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ ＳＬＳ（ＢＡＳＦ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）等の名称のものを入手して好適に使用することができる。

[0019] また、同様の観点から、化合物Ａ １質量部に対して０．０１～２５質量部の範囲のアルキル硫酸ナトリウムを使用することができ、０．０５～１５質量部のアルキル硫酸ナトリウムが好ましく、０．１～１０質量部のアルキル硫酸ナトリウムが好ましく、０．２～５質量部のアルキル硫酸ナトリウムがより好ましく、０．２５～３質量部がさらに好ましく、０．７５～１．５質量部がさらに好ましく、１質量部が特に好ましい。また、アルキル硫酸ナトリウムは、医薬組成物全体の１～５０質量％であることが好ましく、より好ましくは２～３０質量％であり、より好ましくは３～１８質量％であり、より好ましくは４～１２質量％であり、特に好ましくは４～５質量％、６～７質量％、又は９～１０質量％である。

[0020] 本明細書における「溶出性」は、化合物Ａを含む組成物（製剤）からの化合物Ａの溶出性を意味する。溶出性は、第十六改正日本薬局方の溶出試験法（パドル法）などにより確認することができる。溶出性の改善については、崩壊時間の短縮や平衡に達したときの溶出率で判断できる。製剤からの溶出

性の改善によって、有効成分となる化合物Ａの薬効がより適切に発揮され得る。

本明細書における「安定性」は、医薬組成物を含む製剤としての安定性、及び化合物Ａの化学的な安定性のいずれも含まれる。安定性の改善については、同一条件で保存する前後の製剤の状態を比較すること、及び化合物Ａの化学純度を高速液体クロマトグラフィーなどで比較することにより判断できる。安定性の向上は、医薬品の保存及び流通を考慮すれば、医薬組成物にとって常に非常に重要な課題である。

[0021] 本明細書における「吸収性」は、化合物Ａを投与された被験体の体内への化合物Ａの吸収性を意味する。吸収性は、上記の通り溶出した化合物Ａが被験体の体内に吸収され、血中濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）や最高血中濃度（Ｃｍａｘ）などで確認することができる。吸収性の改善については、ＡＵＣやＣｍａｘの値が大きくなることで判断できる。また、最高血中濃度到達時間（Ｔｍａｘ）により、製剤投与後の化合物Ａの吸収速度を評価することができる。これらのパラメーターによって評価される吸収性の改善は、化合物Ａの意図される効果がより好適に発揮され、投与スケジュールの最適化につながり得る。

[0022] さらに、本明細書において、「製造適性」は、有効成分とアルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物を容易に製造できる性質をいい、医薬組成物の滑沢性や流動性に優れたものを含む。本発明において、溶出性、吸収性、及び製造適性の全てを満足するものが上記のアルキル硫酸ナトリウムであることが判明した。

[0023] 本明細書における「滑沢性」は、錠剤の製造に使用される造粒品や顆粒などの粉体が、打錠機などに付着しない性質を意味する。滑沢性は、打錠機の杵に製剤が付着するスティッキングが見られないこと、又は臼に製剤が付着するバインディングが見られないことにより確認することができる。また、滑沢性は、錠剤を取り出す際の圧力である取出圧力が上昇しないことによっても確認することができる。製剤を製造する際の滑沢性改善によって、製造

された錠剤、及び打錠機などの製造機械を損傷することなく、錠剤を製造できる。

[0024] 本明細書における「流動性」は、造粒前の医薬組成物の流れやすさをいい、安息角や圧縮度で評価することができる。流動層造粒工程において、流動性が著しく低い粉体は、流動化が困難となり、造粒することが不可能となる。粉体の流動性を改善することにより、粉体の造粒を進めることができ、均質な造粒品を得ることができる。

[0025] 本発明の医薬組成物における添加剤としては、上記の他に、医薬分野における製剤に一般的に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、流動化剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、崩壊剤等を使用することができる。

[0026] 流動化剤としては、二酸化ケイ素、ケイ酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

賦形剤としては、乳糖（乳糖水和物を含む）、トウモロコシデンプン（コーンスターチ）、結晶セルロース、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

[0027] 結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース及びポリビニルアルコール等が挙げられる。

滑沢剤としては硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸を挙げることができる。

着色剤としては、食用黄色５号色素、食用青色２号色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄及び酸化チタン等が挙げられる。

[0028] コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース、ＴＣ－５、ＭＥＴＯＬＯＳＥなど）及びポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００、ＰＥＧ１５００、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００、マクロゴール４００、マクロゴール１５００、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００など）を挙げることができる。

[0029] 崩壊剤としては、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（コーンスターチ）、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース

、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、Ｄ－マンニトール、クロスポビドン等が挙げられ、好ましくは結晶セルロース、Ｄ－マンニトール、又はクロスポビドンである。

[0030] 本発明において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物には、さらに崩壊剤を含むことができる。

崩壊剤としてのクロスポビドン（ｃｒｏｓｓ－ｌｉｎｋｅｄ ＰＶＰ）は、市販されている医薬品の添加剤であり、本発明において、医薬組成物全体の１～２０質量％であり、２～１５質量％が好ましい。

[0031] また、クロスポビドンは、化合物Ａ １質量部に対して、０．１～２０質量部であり、０．２～５質量部が好ましく、０．２～３質量部がより好ましく、０．９～１．１質量部、１．４～１．６質量部、又は１．９～２．１質量部が特に好ましい。

また、クロスポビドンは、アルキル硫酸ナトリウム１質量部に対して０．１～２０質量部であり、より好ましくは０．２～５質量部であり、より好ましくは０．２～３質量部であり、特に好ましくは０．９～１．１質量部、１．４～１．６質量部、又は１．９～２．１質量部である。

[0032] 本発明において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物には、さらに崩壊剤としてカルメロースナトリウムを含むことができる。

当該カルメロースナトリウムは、医薬品の添加剤であり、本発明において、医薬組成物全体の１～１０質量％である。

[0033] また、カルメロースナトリウムは、化合物Ａ １質量部に対して、０．１～５質量部であり、０．２～２質量部が好ましく、０．２～０．４質量部、又は０．９～１．２質量部が特に好ましい。

また、カルメロースナトリウムは、アルキル硫酸ナトリウム１質量部に対して０．１～５質量部であり、より好ましくは０．２～２質量部であり、特に好ましくは０．２～０．４質量部、又は０．９～１．２質量部である。

[0034] 本発明において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸

ナトリウムを含む医薬組成物には、さらに崩壊剤としてカルメロースカルシウムを含むことができ、本発明において、医薬組成物全体の１～１０質量％である。

[0035] また、カルメロースカルシウムは、化合物Ａ １質量部に対して、０．１～５質量部であり、０．２～２質量部が好ましく、０．２～０．４質量部、又は０．９～１．２質量部が特に好ましい。

また、カルメロースカルシウムは、アルキル硫酸ナトリウムの０．１～５質量部であり、より好ましくは０．２～２質量部であり、特に好ましくは０．２～０．４質量部、又は０．９～１．２質量部である。

[0036] 本発明において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物には、さらに崩壊剤としてＤ－マンニトールを含むことができる。

崩壊剤としてのＤ－マンニトールは、口腔内速崩壊剤における崩壊剤として知られており、本発明において使用できる量は、医薬組成物全体の１０～８０質量％であり、１５～７０質量％が好ましく、２０～６０質量％がより好ましい。

[0037] また、Ｄ－マンニトールについて、本発明において使用できる量は、化合物Ａ １質量部に対して、１～２０質量部であり、好ましくは２～１５質量部であり、より好ましくは２～１２質量部であり、特に好ましくは２～４質量部、６～８質量部、又は９～１１質量部である。

[0038] 本発明において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩とアルキル硫酸ナトリウムを含む医薬組成物には、さらに賦形剤として乳糖を含むことができる。

当該乳糖について、本発明において使用できる量は、医薬組成物全体の１～８０質量％であり、２～７０質量％が好ましく、３～６０質量％がより好ましい。

[0039] また、乳糖について、本発明において使用できる量は、化合物Ａ １質量部に対して、１～３０質量部であり、好ましくは１～１０質量部であり、より

好ましくは１～５質量部であり、特に好ましくは１～２質量部、又は４～５質量部である。

[0040] 本発明の医薬組成物としては、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、アルキル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物が挙げられるが、好ましくは化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

[0041] 本発明の医薬組成物としてより好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対し、０．０５～１５質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対し、０．１～１０質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

[0042] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対し、０．２～５質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対し、０．２５～３質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

[0043] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して１質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物である。

[0044] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して１質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらにクロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１つの添加剤を含有する医薬組成物である

。

[0045] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して０．１～２０質量部のクロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１つの添加剤を含有する医薬組成物である。

[0046] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して０．２～５質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、化合物Ａ １質量部に対して０．２～３質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0047] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、化合物Ａ １質量部に対して０．９～１．１質量部、１．４～１．６質量部、又は１．９～２．１質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0048] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらにクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0049] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．１～１０質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して０．１～２０質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0050] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．２５～３質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して０．２～５質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0051] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して０．２～３質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0052] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して１質量部のラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して０．９～１．１質量部、１．４～１．６質量部、又は１．９～２．１質量部のクロスポビドンを含有する医薬組成物である。

[0053] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、さらにＤ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

[0054] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、さらに化合物Ａ １質量部に対して１～２０質量部のＤ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

さらに好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分と

して含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して２～１２質量部のＤ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

[0055] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して２～４質量部、６～８質量部、又は９～１１質量部のＤ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

[0056] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、さらにＤ－マンニトール及び乳糖からなる群より選択される１以上の添加剤を含有する医薬組成物である。

[0057] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、Ｄ－マンニトールを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0058] さらに好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有し、Ｄ－マンニトールを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して１～１０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0059] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添

加剤を含有し、化合物Ａ　１質量部に対して２～１２質量部のＤ－マンニトールを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して１～５質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0060] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに、Ｄ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

[0061] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して１～２０質量部のＤ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して２～１５質量部のＤ－マンニトールを含有するする医薬組成物である。

[0062] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、化合物Ａ　１質量部に対して２～１２質量部のＤ－マンニトールを含有し、さらに、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有する医薬組成物である。

[0063] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに、乳糖を含有する医薬組成物である。

[0064] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、さらに化合物Ａ　１質量部に対して１～１０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0065] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウムを含有し、化合物Ａ　１質量部に対して１～

５質量部の乳糖を含有し、さらに、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群より選択される１以上の添加剤を含有する医薬組成物である。

[0066] 別の実施形態において、本発明の医薬組成物として好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスポビドン、乳糖、及びＤ－マンニトールを含有する医薬組成物である。

[0067] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．０１～２５質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．１～２０質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0068] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．１～１０質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．１～２０質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0069] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．２～５質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．１～２０質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0070] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．２５～３質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．１～２０質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0071] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸

ナトリウム、０．１～２０質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0072] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．２～５質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0073] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．２～３質量部のクロスポビドン、０．１～２０質量部のＤ－マンニトール、及び０．１～３０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0074] より好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．２～３質量部のクロスポビドン、２～１５質量部のＤ－マンニトール、及び１～１０質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0075] さらに好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して０．７５～１．５質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．２～３質量部のクロスポビドン、２～１２質量部のＤ－マンニトール、及び１～５質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0076] 特に好ましくは、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含み、化合物Ａ １質量部に対して１質量部のラウリル硫酸ナトリウム、０．９～１．１質量部、１．４～１．６質量部、又は１．９～２．１質量部のクロスポビドン、２～４質量部、６～８質量部、又は９～１１質量部のＤ－マンニトール、及び１～２質量部、又は４～５質量部の乳糖を含有する医薬組成物である。

[0077] 本発明の医薬組成物は、経口投与、経皮投与、腹腔内投与、静脈投与など

、通常投与する際に用いられる経路を採用することができるが、経口投与が好ましい。従って、好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、化合物Ａ及びアルキル硫酸ナトリウムを含有する、経口投与のための医薬組成物である。

[0078] 経口投与のための医薬組成物としては、限定するものではないが、例えばシロップ剤、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等が挙げられる。

本発明の医薬組成物は、公知の製剤の製造方法により製造することができ、例えば、造粒方法としては、流動層造粒法、撹拌造粒法、転動流動造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法及び破砕造粒法等を用いて造粒物を製造することができる。

[0079] 本発明の医薬組成物を錠剤として製剤化する場合、錠剤の表面にコーティングを施して、安定で服用しやすい経口投与医薬組成物とすることができる。ここでコーティングには、フィルムコーティング、及び糖衣が含まれる。コーティング基剤としては、ヒプロメロース、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、白糖等が挙げられる。

また、本発明の医薬組成物は、服用しやすい経口投与医薬組成物とするために、オレンジ及びレモン各種香料等を着香剤として用いることができ、Ｌ－メントール、カンフル及びハッカ等を矯味剤として用いることができる。

[0080] 本発明の医薬組成物は、化合物Ａが優れたＦＧＦＲ阻害活性を有するため、抗腫瘍剤として有用である。対象となる癌は特に制限されないが、例えば、頭頸部癌、消化器癌［例えば、食道癌、胃癌、消化管間質腫瘍、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（例えば、胆嚢・胆管癌など）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（例えば、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌など）など］、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮体癌など）、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、尿路上皮癌、骨・軟部肉腫、血液癌（例えば、Ｂ細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病など）、多発性骨髄腫、皮膚癌、中皮腫等が挙げられる。

[0081] 従って、本発明は、頭頚部癌、消化器癌［例えば、食道癌、胃癌、消化管間質腫瘍、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（例えば、胆嚢・胆管癌など）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（例えば、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌など）など］、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌（例えば、子宮頚癌、子宮体癌など）、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、尿路上皮癌、骨・軟部肉腫、血液癌（例えば、Ｂ細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病など）、多発性骨髄腫、皮膚癌、及び中皮腫から選択される腫瘍の治療又は予防のための使用のための医薬組成物を提供する。

[0082] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物にラウリル硫酸ナトリウムを添加することを特徴とする、化合物Ａの医薬組成物からの溶出性改善方法を提供する。

[0083] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物にラウリル硫酸ナトリウムを添加することを特徴とする、化合物Ａの吸収性改善方法を提供する。

[0084] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物にラウリル硫酸ナトリウムを添加することを特徴とする、製造適性改善方法を提供する。

[0085] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩の溶出性改善のための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用を提供する。

[0086] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩の吸収性改善のための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用を提供する。

[0087] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物の製造適性改善のための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用を提供する。

[0088] また、本発明は、別の態様において、化合物Ａ又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を製造するための、ラウリル硫酸ナトリウムの使用を提供する。

実施例

[0089] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者により種々の変更や修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更や修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に包含される。

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。

[0090] ［試験例１］溶解度試験

配合例１及び２、並びに比較例１～１５に示すように、（Ｓ）－１－（３－（４－アミノ－３－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル－１－ピロリジニル）－２－プロペン－１－オン（化合物Ａ）と種々の界面活性剤とを組合せた試験液を以下のように調製し、下記のように溶解度試験を行った。

[0091] ＜配合例１＞

０．０５ｇのラウリル硫酸ナトリウム（ＳＥＲＶＡ社製、Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ｇｒａｄｅ）を、ｐＨ６．８の５０ｍＭリン酸緩衝液（５０　ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0092] ＜配合例２＞

０．５ｇのラウリル硫酸ナトリウムを、ｐＨ６．８の５０ｍＭリン酸緩衝液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0093] ＜比較例１＞

ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0094] ＜比較例２＞

０．０５ｇのショ糖脂肪酸モノエステル（ＤＫエステルＳＳ、第一工業製薬株式会社製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後

、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0095] ＜比較例３＞

０．５ｇのショ糖脂肪酸モノエステル（ＤＫエステルＳＳ）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0096] ＜比較例４＞

０．０５ｇのＰＥＧ６０００（マクロゴール６０００、日本油脂株式会社製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0097] ＜比較例５＞

０．５ｇのＰＥＧ６０００を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0098] ＜比較例６＞

０．０５ｇのポロキサマー（ＬｕｔｒｏｌＦ６８、ＢＡＳＦ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0099] ＜比較例７＞

０．５ｇのポロキサマー（ＬｕｔｒｏｌＦ６８）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0100] ＜比較例８＞

０．０５ｇのポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート（Ｔｗｅｅｎ２０、東京化成工業株式会社製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温

することによって試験液を得た。

[0101] ＜比較例９＞

０．５ｇのポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート（Ｔｗｅｅｎ２０）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0102] ＜比較例１０＞

０．０５ｇのポリオキシエチレンソルビタンモノステアラート（Ｔｗｅｅｎ６０、東京化成工業株式会社製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0103] ＜比較例１１＞

０．５ｇのポリオキシエチレンソルビタンモノステアラート（Ｔｗｅｅｎ６０）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0104] ＜比較例１２＞

０．０５ｇのポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（Ｔｗｅｅｎ８０、東京化成工業株式会社製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0105] ＜比較例１３＞

０．５ｇのポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（Ｔｗｅｅｎ８０）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0106] ＜比較例１４＞

０．０５ｇのポリオキシエチレンヒマシ油（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ ＥＬ、Ｓ

ｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社製）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0107] ＜比較例１５＞

０．５ｇのポリオキシエチレンヒマシ油（ＣｒｅｍｏｐｈｏｒＥＬ）を、ｐＨ６．８の日局溶出試験第２液（５０ｍＬ）に溶解後、２５ｍｇの化合物Ａを懸濁させ、６０分間３７℃で加温することによって試験液を得た。

[0108] 上記の配合例１、２、及び比較例１～１５について、溶解度を高速液体クロマトグラフィーによって測定した。

装置：ＬＣ-２０１０Ｃ（株式会社島津製作所）

測定波長：３００ｎｍ

データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った。配合例１、２、比較例１～１５の組成と本試験の結果を表１、表２に示す。

[0109] [表1]

(単位:質量部)	配合例		比較例						
	1	2	1	2	3	4	5	6	7
化合物 A	25	25	25	25	25	25	25	25	25
ラウリル硫酸ナトリウム	50	500	-	-	-	-	-	-	-
ショ糖脂肪酸モノエステル	-	-	-	50	500	-	-	-	-
ポリエチレングリコール	-	-	-	-	-	50	500	-	-
ポロキサマー	-	-	-	-	-	-	-	50	500
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアラート	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリオキシエチレンヒマシ油	-	-	-	-	-	-	-	-	-
溶解度 日局溶出試験第２液 μg/mL	64	1439	3	33.9	250.3	3.5	4.8	3.7	6.6

[0110]

[表2]

(単位:質量部)	比較例							
	8	9	10	11	12	13	14	15
化合物A	25	25	25	25	25	25	25	25
ラウリル硫酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-
ショ糖脂肪酸モノエステル	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリエチレングリコール	-	-	-	-	-	-	-	-
ポロキサマー	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート	50	500	-	-	-	-	-	-
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアラート	-	-	50	500	-	-	-	-
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート	-	-	-	-	50	500	-	-
ポリオキシエチレンヒマシ油	-	-	-	-	-	-	50	500
溶解度 日局溶出試験第2液 μg/mL	8.7	57.4	10.7	61.6	10.3	62.9	9.8	62.7

[0111] 表１、表２に示すように、界面活性剤を使用しない比較例１と比較すると、界面活性剤の添加によって、化合物Ａの溶解度があまり変化しない場合もある一方、ラウリル硫酸ナトリウムを含む一部の界面活性剤の添加によって溶解度の改善効果が見られた。その中でもラウリル硫酸ナトリウム及びショ糖脂肪酸モノエステルは高い溶解度改善効果をもたらした。特に、ラウリル硫酸ナトリウムは０．１％溶液（配合例１）でも高い溶解度を示し、１．０％溶液（配合例２）では溶解度が無添加時（比較例１）の約500倍も増加することが分かった。

[0112] ［試験例２］吸収性試験

試験例１で化合物Ａに対して良好な溶解度改善効果をもたらしたラウリル硫酸ナトリウム及びショ糖脂肪酸モノエステルを使用して、下記のように吸収性試験を行った。

[0113] ＜配合例３＞

２．４ｇのラウリル硫酸ナトリウム（和光株式会社、生化学用）を、水（４０ｍＬ）に溶解後、０．８ｇの化合物Ａを懸濁させ、化合物Ａの懸濁液を得た。

[0114] ＜比較例１６＞

医薬品の吸収性試験において汎用されている０．５％ヒプロメロース水溶

液（４０ｍＬ）に０．８ｇの化合物Ａを懸濁させ、化合物Ａの懸濁液を得た。

[0115] ＜比較例１７＞

２．４ｇのショ糖脂肪酸モノエステル（ＤＫエステルＳＳ）を、水（４０ｍＬ）に溶解後、０．８ｇの化合物Ａを懸濁させ、化合物Ａの懸濁液を得た。

[0116] 上記の配合例３、比較例１６及び１７について、以下の通り吸収性試験を実施した。

＜吸収試験条件＞

使用動物：ビーグル犬（北山ラベス、雄３頭）

食事条件：前日より２０時間絶食

投与量：１００ｍｇ／ｂｏｄｙ

投与サンプル：配合例３及び比較例１６、１７をそれぞれ０．８２ｇ

投与方法：水５０ｍＬと共にゾンデを使用した経口投与

[0117] 前処置：投与サンプルの投薬３０分前に硫酸アトロピン静注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇ及びペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与し、その後４５分間隔でペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを２回筋肉内投与した。

配合例及び比較例の経口投与後、３０分後、１時間後、１．５時間後、２時間後、４時間後及び８時間後に各動物から採血し、化合物Ａの血中濃度を（液体クロマトグラフィー質量分析法により）測定して、ＡＵＣ及びＣｍａｘ値を算出した。結果を表３に示す。

[0118]

[表3]

(単位:質量部)	配合例	比較例	
	3	16	17
化合物A	1	1	1
ラウリル硫酸ナトリウム	3	-	-
ショ糖脂肪酸モノエステル	-	-	3
AUC ng・hr/mL	6412±2470	2126±1264	3197±1441
Cmax ng/mL	1877±716	764±411	740±451

[0119] 表３に示す通り、化合物Ａと共にショ糖脂肪酸モノエステルを含む比較例１７は、化合物Ａのみの懸濁液である比較例１６と同程度の吸収性を示した。一方で、化合物Ａと共にラウリル硫酸ナトリウムを含む配合例３は、同量のショ糖脂肪酸モノエステルを含む比較例１７より顕著に高い化合物Ａの吸収性を示したことから、ラウリル硫酸ナトリウムは化合物Ａの吸収改善に有用であることが明らかとなった。

[0120] ［試験例３］吸収性試験

化合物Ａとラウリル硫酸ナトリウムとを含有する顆粒を以下のように調製し、試験例２と同様の吸収性試験を行った。

[0121] ＜配合例４＞

化合物Ａ　２ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム　０．５ｇ、乳糖　９．５ｇ、コーンスターチ　４ｇをガラス瓶中で１分間混合した。目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶中で１分間混合した。乳棒及び乳鉢を用いて混合しながら、１０％　低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＬ）３４００μＬを添加し、目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、水分測定器（ＡＮＤ、ＭＸ－５０）を用いて７０℃で乾燥させた。さらに、目開き１０００μｍの篩で全量篩過し、化合物Ａの顆粒を得た。

[0122] ＜配合例５＞

化合物Ａ　２ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム　２ｇ、乳糖　８．４ｇ、コーンスターチ　３．６ｇをガラス瓶中で１分間混合した。目開き５００μｍの

篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶中で１分間混合した。乳棒及び乳鉢を用いて混合しながら、１０％　低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＬ）３２００μＬを添加し、目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、水分測定器（ＡＮＤ、ＭＸ－５０）を用いて７０℃で乾燥させた。さらに、目開き１０００μｍの篩で全量篩過し、化合物Ａの顆粒を得た。

[0123] ＜配合例６＞

化合物Ａ　１．４ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム　４．２ｇ、乳糖　３．９ｇ、コーンスターチ　１．９ｇをガラス瓶中で１分間混合した。目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶中で１分間混合した。得られた混合品６．４ｇを乳棒及び乳鉢を用いて混合しながら、１０％　低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＬ）１３３０μＬを添加し、目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、水分測定器（ＡＮＤ、ＭＸ－５０）を用いて７０℃で乾燥させた。さらに、目開き１０００μｍの篩で全量篩過し、化合物Ａの顆粒を得た。

[0124] 上記の配合例４～６、及び試験例２で用いた比較例１６について、以下の通り吸収性試験を実施した。

＜吸収実験条件＞

使用動物：ビーグル犬（北山ラベス、雄３頭）

食事条件：前日より２０時間絶食

投与量：１００ｍｇ／ｂｏｄｙ

投与サンプル：配合例４～６及び比較例１６をそれぞれ０．８２ｇ

投与方法：水５０ｍＬと共に経口投与

[0125] 前処置：投与サンプルの投薬３０分前に硫酸アトロピン静注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇ及びペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与し、その後４５分間隔でペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを２回筋肉内投与した。

試験例２と同様に、配合例及び比較例の経口投与後、３０分後、１時間後、１．５時間後、２時間後、４時間後及び８時間後に各動物から採血し、化

合物Ａの血中濃度を（液体クロマトグラフィー質量分析法により）測定して、ＡＵＣ及びＣｍａｘ値を算出した。結果を表４に示す。

[0126] [表4]

(単位:質量部)	配合例			比較例
	4	5	6	16
化合物Ａ	1	1	1	1
ラウリル硫酸ナトリウム	0.25	1	3	-
乳糖	4.75	4.2	2.7	
コーンスターチ	2.0	1.8	1.3	-
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース	0.17	0.16	0.09	-
AUC ng･hr/mL	4444±2666	6373±467	5885±2034	2126±1264
Cmax ng/mL	936±471	1360±142	1700±731	764±411

[0127] 表４に示す通り、ラウリル硫酸ナトリウムを化合物Ａの０．２５倍、等量、３倍添加した顆粒（配合例４、５、６）のいずれも、化合物Ａのみを懸濁させた比較例１６より高い吸収性を示すことが明らかとなった。配合例６は最も高いＣｍａｘを示したものの、ＡＵＣは配合例５と同程度であったことから、ラウリル硫酸ナトリウムの添加量は化合物Ａと等量以上であれば、より高い吸収性が得られると考えられた。

[0128] ［試験例４］錠剤の成形性及び崩壊性試験

化合物Ａを含有する錠剤の崩壊性を改善することを目的として、崩壊剤選定の検討を行った。５種類の候補添加剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ＬＨ－２１、信越化学工業製）、クロスポビドン（コリドンＣＬ－ＳＦ、ＢＡＳＦ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、カルメロースナトリウム（キッコレート、旭化成株式会社）、カルメロースカルシウム（Ｅ.Ｃ. Ｇ-５０５、五徳薬品株式会社）、又はカルボキシメチルスターチナトリウム（グリコリス、ＲＯＱＵＥＴＴＥ社製）を、それぞれ化合物Ａを含有する錠剤の総質量に対して３％あるいは１０％添加し、万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて以下の表５に示す組成の錠剤を製した。この時、目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧と錠剤の崩壊性を評価することにより、崩壊剤

のスクリーニングを実施した。崩壊性は試験液として水を用いて第十六改正日本薬局方の崩壊試験により評価した。

[0129] ＜配合例７＞

化合物Ａ　１２０ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム　１２０ｇ、乳糖　５１６ｇ、コーンスターチ　２７６ｇをポリ袋にて１分間混合し、目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ビニル袋にて５分間混合した。得られた混合粉末のうち、３４０ｇを流動層造粒機（フロイント産業株式会社）にいれ、７．５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース　１６１ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。

得られた造粒物に結晶セルロース、クロスポビドン及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0130] ＜配合例８＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、クロスポビドン及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0131] ＜配合例９＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、カルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0132] ＜配合例１０＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、カルメロースナトリ

ウム及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0133] ＜配合例１１＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、カルメロースカルシウム及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0134] ＜配合例１２＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、カルメロースカルシウム及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0135] ＜配合例１３＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0136] ＜配合例１４＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

[0137] ＜配合例１５＞

配合例７と同様にして得た造粒物に結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合した。目開き８５０μｍの篩で全量篩過した後、再度ガラス瓶で混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて目標硬度（６５Ｎ）が得られる打錠圧にて化合物Ａの錠剤を製した。

崩壊性試験について、配合例７～１５の結果を表５に示す。

[0138] [表5]

(単位:質量部)	配合例								
	7	8	9	10	11	12	13	14	15
化合物Ａ	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	17.8	20
ラウリル硫酸ナトリウム	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	17.8	20
乳糖水和物	76.3	83.1	76.3	83.1	76.3	83.1	76.3	76.3	86
コーンスターチ	40.8	44.4	40.8	44.4	40.8	44.4	40.8	40.8	46
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース	5.3	5.8	5.3	5.8	5.3	5.8	5.3	5.3	6
クロスポビドン	20	6	-	-	-	-	-	-	-
カルメロースナトリウム	-	-	20	6	-	-	-	-	-
カルメロースカルシウム	-	-	-	-	20	6	-	-	-
カルボキシメチルスターチナトリウム	-	-	-	-	-	-	20	-	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	-	-	-	-	20	-
結晶セルロース CEOLUS KG-802	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2	2	2	2	2	2
合計	200	200	200	200	200	200	200	200	200
打錠圧 (kN)	5.42	6.95	10.07	7.76	9.95	7.73	12.18	9.50	7.19
崩壊時間 (min:sec)	5:19	6:53	6:54	7:14	7:55	8:03	8:43	9:38	9:09

[0139] 表５に示す結果より、いずれの崩壊剤を用いても、杵の耐圧性能範囲である打錠圧１３ｋＮ以下にて一定の硬度の錠剤を成形でき、崩壊時間は１０分以内であった。特に、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムを用いたときは、打錠圧１０ｋＮ以下にて一定の硬度の錠剤を成形でき、崩壊時間は９分以内であった。また、クロスポビドンは、候補添加剤を含有しない配合例１５と比較した場合の崩壊時間の短縮に加え、成形圧が低かったことから成形性改善効果も見られた。一方で、低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロース及びカルボキシメチルスターチナトリウムは崩壊時間の短縮は見られず、かつ高い打錠圧が必要であり、成形性は低下する傾向が見られた。この結果より、いずれの崩壊剤を用いても錠剤として許容される有用性が示されるが、特にクロスポビドン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムの有用性が非常に高いことが示唆された。

[0140] ［試験例５］錠剤の成形性及び崩壊性試験

試験例４において、化合物Ａ及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する錠剤において高い成形性及び崩壊性改善効果が認められたクロスポビドン及びカルメロースナトリウムを用い、これら崩壊剤以外の成分は同じ質量とした組成にて、ロータリー打錠機を用いて目標硬度（６０Ｎ）が得られる打錠圧で錠剤を以下のように調製して比較した。結果を表６に示す。

[0141] ＜配合例１６＞

化合物Ａ　２００ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム（ＮＩＫＫＯＬ　ＳＬＳ，日光ケミカルズ株式会社製）２００ｇ、乳糖　８６０ｇ、コーンスターチ４６０ｇをポリ袋にて１分間混合し、目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ビニル袋にて１分間混合した。得られた混合粉末を流動層造粒機（フロイント産業株式会社）にいれ、７．５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース　８００ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。得られた造粒物を目開き８５０μｍの篩で全量篩過した。

造粒物篩過品２２２．５ｇに結晶セルロース２５ｇ、クロスポビドン７．５ｇ及びステアリン酸マグネシウム２．５ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。

[0142] ＜配合例１７＞

配合例１６と同様にして得た造粒物篩過品２２２．５ｇに結晶セルロース２５ｇ、クロスポビドン２５ｇ及びステアリン酸マグネシウム２．５ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。

[0143] ＜配合例１８＞

配合例１６と同様にして得た造粒物篩過品２２２．５ｇに結晶セルロース２５ｇ、カルメロースナトリウム７．５ｇ及びステアリン酸マグネシウム２．５ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。

[0144] ＜配合例１９＞

配合例１６と同様にして得た造粒物篩過品４４５ｇに結晶セルロース５０ｇ及びステアリン酸マグネシウム５ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。

[0145] [表6]

(単位:質量部)	配合例			
	16	17	18	19
化合物 A	20	20	20	20
ラウリル硫酸ナトリウム	20	20	20	20
乳糖水和物	86	86	86	86
コーンスターチ	46	46	46	46
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース	6	6	6	6
クロスポビドン	6	20	-	-
カルメロースナトリウム	-	-	6	-
結晶セルロース CEOLUS KG-802	20	20	20	20
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2
合計	206	220	206	200
打錠圧 kN	8.4-9.1	6.6-7.7	11.4-11.6	9.7-10.0
崩壊時間 min	6.34	5.33	7.08	8.01

[0146] 表６に示す結果より、試験例４と同様の傾向が得られ、崩壊時間は、クロスポビドン及びカルメロースナトリウムのいずれも含有しない配合例１９が最も長く、次いで配合例１８（カルメロースナトリウム6質量部）＞配合例１６（クロスポビドン6質量部）＞配合例１７（クロスポビドン20質量部）の順となり、打錠圧は、配合例１８＞配合例１９＞配合例１６＞配合例１７の順となった。本検討により、クロスポビドンは同量のカルメロースナトリウムを添加した場合と比較して、崩壊性及び成形性改善のためにより有用である

ことが示された。

[0147] ［試験例６］吸収性試験

化合物Ａ及びラウリル硫酸ナトリウムを含有し、化合物Ａの含有量が異なる以下の配合例２０（化合物Ａを２０ｍｇ含む）及び配合例２１（化合物Ａを４ｍｇ含む）のフィルムコーティング錠を製し、試験例２と同様の吸収性試験を行った。

[0148] ＜配合例２０＞

配合例１９で得た錠剤１８０ｇに、コーティング剤６．８ｇ及び精製水８１．２ｇからなるフィルムコーティング液をコーティング機（フロイント産業株式会社）にてスプレーし、配合例２０のフィルムコーティング錠を得た。コーティング剤は、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン及び着色剤からなる一般的な組成のものを使用した。

[0149] ＜配合例２１＞

化合物Ａ　１２ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム（ＮＩＫＫＯＬ　ＳＬＳ，日光ケミカルズ株式会社製）１２ｇ、乳糖　３５４ｇ、コーンスターチ　１３８ｇをポリ袋にて１分間混合し、目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ビニル袋にて１分間混合した。得られた混合粉末を流動層造粒機（株式会社パウレック）にいれ、７．５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース２３９ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。得られた造粒物を目開き８５０μｍの篩で全量篩過した。

造粒物篩過品１７８ｇに結晶セルロース２０ｇ及びステアリン酸マグネシウム２ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。得られた錠剤１８０ｇに、コーティング剤６．８ｇ及び精製水８１．２ｇからなるフィルムコーティング液をコーティング機（フロイント産業株式会社）にてスプレーし、配合例２１のフィルムコーティング錠を得た。

[0150] これらの配合例について以下の通り吸収性試験を実施した。

＜吸収実験条件＞

使用動物：ビーグル犬（北山ラベス、雄６頭）

食事条件：前日より２０時間絶食

投与量：２０ｍｇ／ｂｏｄｙ

投与サンプル：配合例２０、２１

投与方法：水５０ｍＬと共に経口投与

[0151] 前処置：投与サンプルの投薬３０分前に硫酸アトロピン静注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇ及びペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与し、その後４５分間隔でペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを２回筋肉内投与した。

配合例２０及び２１の経口投与後、３０分後、１時間後、１．５時間後、２時間後、４時間後及び８時間後に各動物から採血し、化合物Ａの血中濃度を（液体クロマトグラフィー質量分析法により）測定して、ＡＵＣ、Ｃｍａｘ及びＴｍａｘ値を算出した。結果を表７に示す。

[0152] [表7]

(単位:質量部)	配合例	
	20	21
化合物Ａ	1	1
ラウリル硫酸ナトリウム	1	1
乳糖水和物	4.3	29.5
コーンスターチ	2.3	11.5
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース	0.3	1.5
微結晶セルロース	1	5
ステアリン酸マグネシウム	0.1	0.5
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース ポリエチレングリコール 酸化チタン 着色剤	0.3	1.5
合計	10.3	51.5
AUC ng･hr/mL	1174±233	971±250
Cmax ng/mL	343±86	281±102
Tmax hr	3.7±0.8	2.3±1.4

[0153] 表７の結果より、２０ｍｇ錠（配合例２０）も４ｍｇ錠（配合例２１）もイヌにおいて問題なく吸収性を示すことがわかった。両者の性質を比較すると、２０ ｍｇ錠はＴｍａｘの遅い製剤であり、一方４ ｍｇ錠はＴｍａｘがばらつくものの、比較的吸収の速い製剤であることが明らかとなった。

[0154] ［試験例７］崩壊性試験

Ｔｍａｘのバラツキが少なく、吸収の立ち上がりが速い製剤処方を見出すために、表８に組成を示す配合例２２～３２の処方を以下のように調製し、化合物Ａ及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する造粒品への後末添加剤の種類及びその量を検討した。崩壊性は試験液として水を用いて崩壊試験により評価した。結果を表８に示す。

[0155] ＜配合例２２＞

化合物Ａ ６０ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム（ＮＩＫＫＯＬ ＳＬＳ，日光ケミカルズ株式会社製）６０ｇ、乳糖 ２５８ｇ、コーンスターチ １３８ｇをポリ袋にて１分間混合し、目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ビニル袋にて１分間混合した。得られた混合粉末を流動層造粒機（株式会社パウレック）にいれ、７．５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース２４１ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。得られた造粒物を目開き８５０μｍの篩で全量篩過した。

得られた造粒物に乳糖水和物（Ｓｕｐｅｒ Ｔａｂ １１ＳＤ、ＤＦＥ Ｐｈａｒｍａ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ｐＨ-１０２、旭化成株式会社）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ、ＢＡＳＦ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて５００ｍｇの錠剤を製した。

[0156] ＜配合例２３＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ、Ｒｏｑｕｅｔｔｅ社製）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ｐＨ－１０２）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）及びステアリ

ン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて５００ｍｇの錠剤を製した。

[0157] ＜配合例２４＞

配合例２２と同様にして得た造粒物に結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ｐＨ－１０２）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて３００ｍｇの錠剤を製した。

[0158] ＜配合例２５＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２、旭化成株式会社製）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて５００ｍｇの錠剤を製した。

[0159] ＜配合例２６＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ－ＳＦ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて３００ｍｇの錠剤を製した。

[0160] ＜配合例２７＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ－ＳＦ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて３００ｍｇの錠剤を製した。

[0161] ＜配合例２８＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）、クロ

スポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ－ＳＦ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて４００ｍｇの錠剤を製した。

[0162] ＜配合例２９＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ－ＳＦ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて４００ｍｇの錠剤を製した。

[0163] ＜配合例３０＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ－ＳＦ）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて５００ｍｇの錠剤を製した。

[0164] ＜配合例３１＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて５００ｍｇの錠剤を製した。

[0165] ＜配合例３２＞

配合例２２と同様にして得た造粒物にマンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ｐＨ－１０２）及びステアリン酸マグネシウムを加えてガラス瓶にて混合し、打錠末を得た。万能引張圧縮試験機（株式会社島津製作所）を用いて５００ｍｇの錠剤を製した。

[0166]

[表8]

(単位:質量部)		配合例										
		22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
化合物A		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ラウリル硫酸ナトリウム		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
乳糖水和物		86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
コーンスターチ		46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
乳糖一水和物		217	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-マンニトール		-	217	-	217	74	59	158	138	242	267	267
結晶セルロース	CEOLUS PH-102	50	50	89	-	-	-	-	-	-	-	50
	CEOLUS KG-802	-	-	-	50	30	30	40	40	50	50	-
クロスポビドン		50	50	30	50	15	30	20	40	25	-	-
ステアリン酸マグネシウム		5	5	3	5	3	3	4	4	5	5	5
合計		500	500	300	500	300	300	400	400	500	500	500
錠剤径 mm		11	11	10	11	9	9	10	10	11	11	11
打錠圧 kN		24	12	8	14	7.5	7.5	9	9	11	10	10
硬度 N		80	96	71	105	89	90	107	105	120	98	97
崩壊時間 水 min:sec		2:51	1:34	3:28	1:34	4:30	4:19	3:29	4:27	3:12	9:17	7:36

[0167] まず、乳糖水和物及びＤ－マンニトール添加の影響を評価した結果、配合例２２と２３の結果等に示すように、Ｄ－マンニトールの添加により水における崩壊性が大きく改善した。

次に、結晶セルロースのグレード及びクロスポビドン添加の影響を評価した結果、結晶セルロースのグレードは、配合例２３と２５、及び配合例３１と３２の結果等に示すように、錠剤の崩壊性にほとんど影響しなかったが、クロスポビドンの添加は、配合例２５，３０と３１の結果等から、崩壊性改善に大きく寄与することが示された。

[0168] 最後に、Ｄ－マンニトール、結晶セルロース及びクロスポビドンの添加量の影響を総合的に評価した結果、配合例２６～３０のいずれも崩壊時間は配合例２５より遅かった。配合例２７（後末添加量：１２２ｍｇ，クロスポビドン：１０％），配合例２９（後末添加量：２２２ｍｇ、クロスポビドン：

１０％）及び配合例３０（後末添加量：３２２ｍｇ、クロスポビドン：５％）の崩壊性は配合例２５（後末添加量：３２２ｍｇ、クロスポビドン：１０％）よりも劣ることから、速やかな崩壊性を有する錠剤を調製するためには、後末添加剤としての総量は造粒品の１．５倍程度必要であり、さらに崩壊剤（クロスポビドン）は錠剤質量の１０％程度添加する必要性が示唆された。

[0169] ［試験例８］

後末添加剤量が異なり、化合物Ａを２０ｍｇ含む配合例３３及び３４、化合物Ａを４ｍｇ含む配合例３５の錠剤を以下のようにして調製し、試験例２と同様にしてｉｎ ｖｉｖｏ吸収性を評価した。結果を表９に示す。

[0170] ＜配合例３３＞

化合物Ａ　８０ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム（ＮＩＫＫＯＬ ＳＬＳ，日光ケミカルズ株式会社製）８０ｇ、乳糖１０８ｇ、コーンスターチ１２０ｇをポリ袋にて１分間混合し、目開き５００μｍの篩で全量篩過した後、再度ビニル袋にて１分間混合した。得られた混合粉末を流動層造粒機（株式会社パウレック）にいれ、７．５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース　２４１ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。得られた造粒物を目開き８５０μｍの篩で全量篩過した。

造粒物篩過品１００ｇにＤ－マンニトール（Ｐｅａｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）１３７ｇ、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）３０ｇ、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）３０ｇ及びステアリン酸マグネシウム３ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。得られた錠剤１８０ｇに、コーティング剤７．７ｇ及び精製水９２．３ｇからなるフィルムコーティング液をコーティング機（フロイント産業株式会社）にてスプレーし、配合例３３のフィルムコーティング錠を得た。コーティング剤は、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン及び着色剤からなる一般的な組成のものを使用した。

[0171] ＜配合例３４＞

配合例３３と同様にして得た造粒物篩過品１２５ｇにＤ－マンニトール（Ｐｅａｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）７２．５ｇ、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）２５ｇ、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）２５ｇ及びステアリン酸マグネシウム２．５ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。得られた錠剤１８０ｇに、コーティング剤７．２ｇ及び精製水８６．４ｇからなるフィルムコーティング液をコーティング機（フロイント産業株式会社）にてスプレーし、配合例３４のフィルムコーティング錠を得た。

[0172] ＜配合例３５＞

配合例３３と同様にして得た造粒物篩過品６０ｇにＤ－マンニトール（Ｐｅａｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）１２９．６ｇ、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ-８０２）２４ｇ、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）２４ｇ及びステアリン酸マグネシウム２．４ｇを加えてポリ袋にて混合し後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。得られた錠剤１８０ｇに、コーティング剤７．５ｇ及び精製水９０．４ｇからなるフィルムコーティング液をコーティング機（フロイント産業株式会社）にてスプレーし、配合例３５のフィルムコーティング錠を得た。

[0173] これらの配合例について以下の通り吸収性試験を実施した。

＜吸収実験条件＞

使用動物：ビーグル犬（北山ラベス、雄６頭）

食事条件：前日より２０時間絶食

投与量：２０ｍｇ／ｂｏｄｙ

投与サンプル：配合例３３、３４、３５

投与方法：水50mLと共に経口投与

[0174] 前処置：投与サンプルの投薬３０分前に硫酸アトロピン静注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇ及びペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与し、その後４５分間隔でペンタガストリン筋注液１０μｇ／０．

１ｍＬ／ｋｇを２回筋肉内投与した。

配合例３３、３４及び３５の経口投与後、３０分後、１時間後、２時間後、３時間後、４時間後、6時間後及び８時間後に各動物から採血し、化合物Ａの血中濃度を（液体クロマトグラフィー質量分析法により）測定して、ＡＵＣ、Ｃｍａｘ及びＴｍａｘ値を算出した。結果を表９に示す。

[0175] [表9]

(単位:質量部)	配合例		
	33	34	35
化合物Ａ	1	1	1
ラウリル硫酸ナトリウム	1	1	1
乳糖水和物	1.4	1.4	1.4
コーンスターチ	1.5	1.5	1.5
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース	0.15	0.15	0.15
Ｄ－マンニトール	6.9	2.9	10.8
結晶セルロース	1.5	1	2
クロスポビドン	1.5	1	2
ステアリン酸マグネシウム	0.15	0.1	0.2
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース ポリエチレングリコール 酸化チタン 着色剤	0.45	0.3	0.6
合計	15.5	10.3	20.6
AUC ng･hr/mL	887±121	856±241	767±194
Cmax ng/mL	263±34	266±84	234±54
Tmax hr	2.3±1.9	2.0±1.3	2.0±1.1

[0176] 表９の結果より、いずれの製剤もＴｍａｘが短くなる傾向が見られ、製剤間にＰＫプロファイルの違いは認められなかった。よって、いずれの配合例もＴｍａｘのバラツキが少なく、吸収の立ち上がりが速い製剤処方であることが示された。

[0177] ［試験例９］

アルキル硫酸ナトリウムが含まれていない造粒物を以下のようにして調製し、造粒物の製造過程におけるアルキル硫酸ナトリウムの影響を評価した。

結果を表１０に示す。

[0178] ＜配合例３６＞

目開き１７００μmのスクリーン篩過した化合物Ａ　６０ｇ、ラウリル硫酸ナトリウム　６０ｇ、乳糖　８１ｇ、コーンスターチ　９０ｇを流動層造粒機（フロイント産業株式会社）にいれ、５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース　１８０ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。

[0179] ＜比較例１８＞

目開き１７００μmのスクリーンで篩過した化合物Ａ　６０ｇ、乳糖　１４１ｇ、コーンスターチ　９０ｇを流動層造粒機（フロイント産業株式会社）にいれ、５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロースを噴霧し、造粒工程を実施しようとしたが、粉体が流動しなかったため，造粒できなかった。

[0180] ＜比較例１９＞

目開き１７００μmのスクリーン篩過した化合物Ａ　３０ｇ、乳糖　７０．５ｇ、コーンスターチ　４５ｇを流動層造粒機（フロイント産業株式会社）にいれた。結合液噴霧前に水を噴霧することにより流動化させた後、５％低粘度ヒドロキシプロピルセルロース　９０ｇを噴霧しながら造粒し、造粒物を得た。

[0181] ＜粉体物性評価＞

配合性３６、及び比較例１９の造粒前混合末について，パウダテスタ（ホソカワミクロン(株)）を用いて粉体物性（安息角、崩潰角、かさ密度、タップ密度及び圧縮度）を評価した。その結果を表１０に示す。

[0182]

[表10]

(単位:質量部)	配合例	比較例	
	36	18	19
化合物Ａ	1	1	1
ラウリル硫酸ナトリウム	1	0	0
乳糖水和物	1.35	2.35	2.35
コーンスターチ	1.5	1.5	1.5
ヒプロメロース	0.15	0.15	0.15
合計	5	5	5
結合液噴霧前に水噴霧	なし	なし	あり
造粒	可	不可	可
安息角(°)	48.6	54.8	
崩潰角(°)	46.8	53.8	
かさ密度(g/mL)	0.28	0.3	
タップ密度(g/mL)	0.56	0.68	
圧縮度(%)	50	55.9	

[0183] なお、粉体物性は、第十七改正日本薬局方「26. 粉体の流動性」において国際調和に準じた試験が記載されており、その中で、圧縮度は、かさ密度（ρbulk）、タップ密度（ρtapped）は、以下のように定義されている。

圧縮度 ＝ （ρtapped － ρbulk）／ρtapped × 100

[0184] また、同局方中、「表１　流動特性と対応する安息角」を参照すると、「安息角が 50° を超えると、製造に適さないことが多い」との記載がある。これをもとに、配合例３６と比較例１９を比較すると、ラウリル硫酸ナトリウムの存在により、安息角が５０° を下回り、流動性が改善されている。そのため、本発明においてラウリル硫酸ナトリウムをはじめとするアルキル硫酸ナトリウムの添加により、流動化剤としての効果があることがわかった。

[0185] ［試験例１０］

アルキル硫酸ナトリウムが含まれていない造粒物を打錠して錠剤を以下のようにして調製し、錠剤の製造過程におけるアルキル硫酸ナトリウムの影響を評価した。

[0186] ＜配合例３７＞

配合例３６で得られた造粒物を目開き６００μｍの篩で全量篩過した。造粒物篩過品１２０ｇにＤ－マンニトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ １００ＳＤ）２６１．６１ｇ、結晶セルロース（ＣＥＯＬＵＳ ＫＧ－８０２）４８ｇ、クロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ）４８ｇ及びステアリン酸マグネシウム２．４ｇを加えてポリ袋にて混合した後、打錠機（株式会社菊水製作所）で打錠し、錠剤を得た。

[0187] ＜比較例２０＞

比較例１９で得られた造粒物を用いて、配合例３７と同様の方法により、錠剤を得た。

[0188] ＜打錠の際の取出圧力評価＞

配合性３７、及び比較例２０の錠剤について、打錠機から錠剤を取り出す圧力を評価した。その結果を図１に示す。

[0189] ６０分間の打錠において、配合例３７の取出圧力は一定であったものの、比較例２０の取出圧力は打錠開始５分後から取出圧力の上昇が見られ、３０分まで経時的に増加し、それ以後も高い状態が継続した。

[0190] また、打錠開始後３０分における臼杵の状態を比較した。どちらの錠剤も杵への粉体の付着は見られず、スティッキングは確認されなかったものの、比較例２０では臼への粉体の固着が見られた。そのため、得られた錠剤は側面に多数の縦筋が確認され、ラウリル硫酸ナトリウムを含まない比較例２０は打錠障害の１つであるバインディングが発生した。一方で、配合例３７ではバインディングは認められなかった。

[0191] これらの結果により、本発明においてラウリル硫酸ナトリウムをはじめとするアルキル硫酸ナトリウムの添加により、打錠障害の１つであるバインディングの改善効果があることがわかった。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。