




B30






SOLID MEDICINAL PREPARATION IMPROVED IN SOLUBILITY AND STABILITY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

Publication number: WO2006046623
Publication date: 2006-05-04
Inventor: YAMANE SHOGO (JP); YAMANE HIROFUMI (JP); SUNAMI MASAKI (JP)
Applicant: JAPAN TOBACCO INC (JP); YAMANE SHOGO (JP); YAMANE HIROFUMI (JP); SUNAMI MASAKI (JP)
Classification:
 - international: **A61K47/02; A61K9/14; A61K9/20; A61K31/225; A61K45/00; A61K47/04; A61K47/30; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P9/10; A61P9/12; A61P43/00; C07C237/30; A61K9/14; A61K9/20; A61K31/21; A61K45/00; A61K47/02; A61K47/30; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61P3/00; A61P9/00; A61P43/00; C07C237/00;**
 - European: **A61K9/16K2; A61K9/00M18D; A61K9/16H2; A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/16K; A61K9/20H6B; A61K9/20H6F2; A61K31/225**
Application number: WO2005JP19744 20051020
Priority number(s): JP20040310254 20041025; US20040631894P 20041130

Also published as:

 EP1806149 (A1)
 CA2582767 (A1)
 AU2005297923 (A1)

Cited documents:

 JP57206612
 JP5097682
 JP2001172180
 JP2003321424
 JP2003509505
 more >>

Report a data error here

Abstract of WO2006046623

A solid medicinal preparation to which improved solubility has been imparted, while maintaining preparation stability, by taking a formulation contrivance on a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient for the medicine. The solid preparation comprises a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient, a water-soluble polymer, and an inorganic porous substance and has improved water solubility. It is characterized in that (1) the sparingly water-soluble chemical substance forms a solid dispersion together with the water-soluble polymer, (2) the water-soluble polymer as a component of the solid dispersion is in the form of fine pieces, and (3) the fine pieces of the water-soluble polymer are held on the surface of the inorganic porous substance in the state of being adsorbed on and/or adherent to the surface. The solid preparation can be produced by dissolving a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient and a water-soluble polymer in an organic solvent, mixing the resultant solution with an inorganic porous substance with stirring, subsequently granulating the mixture, and then drying the granules.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年5月4日 (04.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/046623 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/02 (2006.01)	A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)	A61K 47/42 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)	A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)	A61P 3/06 (2006.01)
A61K 43/00 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)	C07C 237/30 (2006.01)

〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 角南正記 (SUNAMI, Masaki) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大東輝雄 (DAITO, Teruo); 〒108-0074 東京都港区高輪二丁目2番40号 京和工業ビル2階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/019744

(22) 国際出願日:

2005年10月20日 (20.10.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-310254	2004年10月25日 (25.10.2004)	JP
60/631,894	2004年11月30日 (30.11.2004)	US

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山根 省吾 (YAMANE, Shogo) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 山根 博文 (YAMANE, Hirofumi) [JP/JP];

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID MEDICINAL PREPARATION IMPROVED IN SOLUBILITY AND STABILITY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 溶解性及び安定性の改善された固形製剤及びその製造方法

(57) Abstract: A solid medicinal preparation to which improved solubility has been imparted, while maintaining preparation stability, by taking a formulation contrivance on a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient for the medicine. The solid preparation comprises a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient, a water-soluble polymer, and an inorganic porous substance and has improved water solubility. It is characterized in that (1) the sparingly water-soluble chemical substance forms a solid dispersion together with the water-soluble polymer, (2) the water-soluble polymer as a component of the solid dispersion is in the form of fine pieces, and (3) the fine pieces of the water-soluble polymer are held on the surface of the inorganic porous substance in the state of being adsorbed on and/or adherent to the surface. The solid preparation can be produced by dissolving a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient and a water-soluble polymer in an organic solvent, mixing the resultant solution with an inorganic porous substance with stirring, subsequently granulating the mixture, and then drying the granules.

(57) 要約: 本発明は、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に製剤的工夫を加えることによって、製剤の安定性を維持したまま溶解性を向上させた固形製剤に関する。具体的には、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、(1)該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、(2)該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ(3)該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び/又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶解性が改善された固形製剤である。これら固形製剤は、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質と水溶性高分子物質を有機溶媒に溶解して得られる溶液と無機多孔性物質を攪拌混合した後、造粒し、乾燥することによって製造することができる。

WO 2006/046623 A1

明細書

溶解性及び安定性の改善された固形製剤及びその製造方法

5 技術分野

本発明は、改善された溶解性と安定性を有する固形製剤及びその製造方法に関する。

より具体的には、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、

10 (1) 該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、

(2) 該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ

15 (3) 該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶性が改善された固形製剤及びその製造方法に関する。

本発明の固形製剤は、溶解性に優れ、バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）が高く、極めて少量の投与量で医薬有効成分としての本来の活性を十二分に発揮することが可能である。したがって、本発明の固形製剤を患者に投与した場合、患者への負担が少なく、副作用の懸念も低減させることが可能である。さらに、本固形製剤は優れた安定性を有し、しかも、これら固形製剤は、本発明の製造方法によって極めて効率よく、かつ容易に製造することができる。

25 また、本発明の固形製剤は、速やかかつ完全に体内に吸収されることから、この技術を、例えば、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白（MTP; microsomal triglyceride transfer protein）阻害物質等に適用するならば、単なる投与量の低減やバイオアベイラビリティの向上の効果にとどまらず、ターゲットである小腸のMTPを選択的に阻害することによって脂肪肝等の副作用が軽減された、優れた高脂血症、動脈硬化症、冠動脈疾患、肥満症、糖尿病又は高血圧症の治療薬又は予防薬
30 となり得る。

背景技術

以下、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質の溶解性を改善するための製剤化に関する背景技術、及び、本発明の固形製剤に適用するのに最適と思われる医薬品の1例としてのMTP阻害物質に関してその背景技術を説明する。

5

1. 製剤化技術について

1-1. 薬剤と溶解性及び安定性

医薬用固形製剤、特に経口製剤の設計において、バイオアベイラビリティ(Bioavailability)を十分に高く設計することが、薬剤の有効性の面から重要視されている。

経口投与におけるバイオアベイラビリティについては多くの因子が影響を与えている。それらの因子には、水溶解度、消化管全体での薬剤吸収性、投与強度および初回通過効果などがあるが、特に水難溶性薬物では、その溶解速度が吸収の律速段階となることが知られていることから、医薬品の開発においては水に対する溶解度が最も重要かつ優先度の高い因子であるといわれている。

しかし、残念なことに、多くの医薬品用化学物質は、水に難溶性であり、そのために経口投与しても投与量のうちごく僅かしか血中に移行・吸収されないため、そのバイオアベイラビリティは極めて低いという欠点を有している。

蛋白製剤等を除く上市済みの338の経口投与医薬品化合物について日本薬局方の溶解性試験を行い、「極めて溶け易い」から「ほとんど溶けない」までに区分して集計した結果、「ほとんど溶けない」に分類される溶解度が0.1mg/ml以下の化合物が150検体あり、全体の約40%を占めたとの報告もなされている。

薬物としては、上記のとおり、その薬効を発揮するためには生物学的利用能、言い換えるならば溶解性が高くなくてはならないが、一方では、薬剤は長期にわたって保存されることから、その安定性も極めて重要な要件である。

一般に、化学物質の結晶体は、その非晶体に比べて安定性には優れているものの、溶解性の点で劣る。このように、安定性の解決と溶解性の解決は、互いに相反する関係にあり、安定性と溶解性の問題を同時に解決することは至難の業である。

1-2. 難溶性薬剤の溶解性改善について

これら難溶性薬剤の溶解性を改善するために、塩化合物への変換、溶媒和物の形成、結晶多形、薬物の微粉末化、賦形剤との混合粉碎等々、
5 様々な製剤的工夫がなされている。

しかし、安定性を維持しつつ、溶解性を向上させるような製剤化技術、特にどのような薬物に対しても適用できるような汎用性のある製剤化技術は未だ見出されていない。

難溶性の薬物の溶解性改善手段として固体分散体 (Solid Dispersion) が広く使用され、多くの難溶性薬物が固体分散体制剤として実用化されてきた。固体分散体は、「熔融法、溶媒法、又は熔融-溶媒法により調製された、固体状態で不活性な担体又はそのマトリックス中に、1種又はそれ以上の活性成分が分散したもの」と定義されている (非特許文献 1 参照) 。
10

即ち、固体分散体は、無機多孔性物質や高分子物質からなる担体とともに薬物を有機溶媒に溶解させることにより均一の液相を形成させた後に乾燥し、あるいは高分子物質と薬物の両者を熔融させた後にそれを固くさせるという操作により得られる固体混合物で、薬物は担体マトリックス中またはその表面に微結晶、又は分子サイズ即ち単分子状態で均一に分散している。一般に非晶質は、結晶に比較して、高エネルギー状態にあり、溶解速度が向上し、又水溶液中の薬物濃度が上昇するので、その結果吸収率が上昇し、血中濃度を上げることができる (例えば、特許文献 1 及び 2 参照) 。
15
20

25 1-3. 固体分散体の製法について

上記固体分散体の製造方法にも幾種類かの方法が提案されているが、特に実的な方法としては溶媒法、熔融法、噴霧乾燥法 (スプレードライ法) 、混合粉碎法などが挙げられる。このうち、熔融法と溶媒法について以下に述べる。

30 (A) 熔融法

熔融法は、無機多孔性物質や高分子物質からなる担体と活性成分である薬物を加熱熔融して固体分散体を得る方法である。例えば、トリアゾール系の抗真菌剤であるイトラコナゾールと、ケイ酸カルシウム、軽

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.