



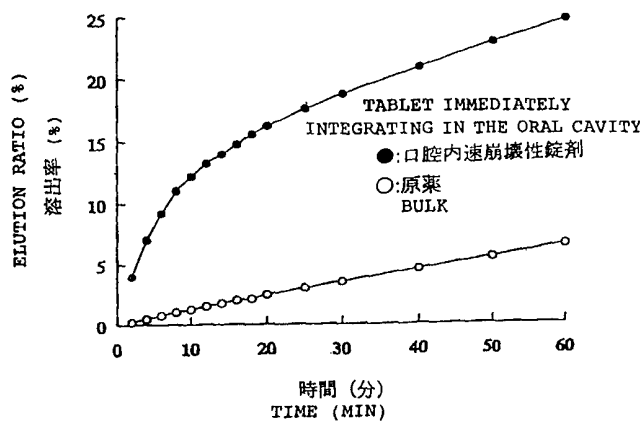
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 9/20, 47/26, 47/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/20033</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月13日(13.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05298</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月28日(28.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/282378 1998年10月5日(05.10.98) JP 特願平10/295947 1998年10月19日(19.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 振津尚夫(FURITSU, Hisao)(JP/JP) 〒305-0821 茨城県つくば市春日1-6-2 サンヒルズやまのい503 Ibaraki, (JP) 加藤晃良(KATO, Akira)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-27 Ibaraki, (JP) 大脇孝行(OHWAKI, Takayuki)(JP/JP) 〒484-0894 愛知県犬山市大字羽黒字成海郷12-20 Aichi, (JP) 安井将展(YASUI, Masanori)(JP/JP) 〒366-0052 埼玉県深谷市上柴町西5-13-8 ドリーム花水木1-212 Saitama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: TABLETS IMMEDIATELY DISINTEGRATING IN THE ORAL CAVITY

(54) 発明の名称 口腔内速崩壊性錠剤



(57) Abstract

Tablets immediately disintegrating in the oral cavity which contain a phosphodiesterase inhibitor having an effect of ameliorating erectile dysfunction and a process for producing the same; and tablets immediately disintegrating in the oral cavity which contain a hardly soluble drug and show an improved solubility; and a process for producing the same. Namely, tablets immediately disintegrating in the oral cavity which contain a cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor and saccharides and process for producing the same; and a process for producing tablets immediately disintegrating in the oral cavity which comprises dissolving the hardly soluble drug together with a surfactant and/or a water-soluble polymer in an organic solvent or an aqueous organic solvent, mixing saccharides with a molded matter obtained by coating a filler or granulating together with a filler, adding an organic solvent, water or an aqueous organic solvent thereto, kneading the resultant mixture and then compression molding the same.

(57)要約

本発明は、勃起機能不全改善作用を有するホスホジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法を提供する。また、本発明は、溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法を提供する。すなわち、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害剤と糖類とを含有してなる口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法、さらに、難溶性薬剤を界面活性剤及び／又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BH	バーレーン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ	HR	クロアチア			TR	トルコ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CN	中国	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェッコ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
		KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

口腔内速崩壊性錠剤

技術分野

本発明は、勃起機能不全改善作用を有するホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤およびその製造方法に関する。

また、本発明は、溶解性の改善されたホスフォジエステラーゼ阻害剤を始めとする難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法に関する。

従来技術

サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害作用を有するピラゾロピリミジノン類化合物は、経口投与により、勃起機能不全の治療に有用であることが、特表平9-503996号公報に報告されている。また、その分類に属する式(I)で示される5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルホルニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(一般名:シルデナフィル)は、経口投与した場合でも少なくとも2時間の薬効持続は確実である(British. J. Urology, 78, 257-261(1996))ことから、従来、泌尿器科で行われていた塩酸ババベリンやプロスタグランジンE1の陰茎海綿体内への注射療法に置き換わる実用性の高い勃起機能不全の薬物療法となり得る可能性が高い。また、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害作用を有する化合物として、特開平7-70128号公報には式(II)で示されるピラゾロピリミジノン誘導体(1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンホルンアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン)が開示され、WO97/03675には式(IV)で示される化合物I(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12

a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ピリド [3, 4-b] インドール-1, 4-ジオン] 及び式 (V) で示される化合物 [(3S, 6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2, 3-ジメチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ [2', 1' : 6, 1] ピリド [3, 4-b] インドール-1, 4-ジオン] が明らかにされている。

さらに、WO 93/07124号公報には式 (III) で示される化合物 [(2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-クロロキナゾリン] が明らかにされている。また、特開平10-114657号公報で示される一般式 (VI) で表わされる縮合ピリダジン系化合物は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害作用を有し、勃起機能不全治療薬として有用である。

勃起機能不全症の潜在的患者は、我国においては約300万人、米国においては約2000万人と言われている。また、米国の勃起機能不全症患者は、50歳までは男性人口の2~7%にすぎないが、この割合は加齢と共に増加し、50歳代男性の15%、60歳代の男性の30%強が、本疾患に該当すると報告されている。その大多数は、器質性の障害に由来するものであり、今後の高齢化社会到来を控えて、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤の経口製剤が、勃起機能不全症患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) 向上に果たす役割は極めて大きいと言える。

しかし、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する通常の経口製剤を服用した場合には、高齢者は嚥下能力が低い為、例えば、錠剤の服用が困難であったり、散剤や顆粒剤が口腔内に付着したり入れ歯に入ったり、一部をこぼしたりすることが考えられる。

このような高齢者の立場に立って考える時、「人間の最も根元的な欲求である性欲のコントロールを具現化できる一手段」となり得る「服用が容易で、飲み易

く、しかも取り扱い易い勃起機能不全治療製剤」は極めて要望が高い。また、健常な成人においても、水なしで場所を選ばずに服用できる勃起機能不全治療製剤は、そのQOL向上に大きく貢献するものである。

一方、服用後に、口腔内で迅速に崩壊する錠剤として、口腔内速崩壊性錠剤が知られており、水なしでも容易に服用できる為、高齢者や小児などの嚥下機能が十分に働かない人に適した剤形として最近注目されている。

口腔内速崩壊性錠剤は、例えば、湿潤粉体を用いて調製されることが知られている。湿潤粉体を、打錠工程を経ることなく乾燥させて口腔内速崩壊性錠剤を調製する方法としては、例えば、特開平5-511543号公報に「活性成分と乳糖及び/又はマンニトールからなる糖類と寒天からなる口腔内速崩性の固形製剤」が開示されている。

一方、成型器に充填した湿潤粉体を圧縮成型して調製される口腔内速崩壊性錠剤としては、例えば、特開平5-271054号公報には「薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠する口腔内速崩壊性錠剤の製造法」が、特開平9-48726号公報には「薬物と糖類、糖アルコール、水溶性高分子から成り、加湿、成型されることによりなる口腔内速崩壊性錠剤」が、特開平6-218028号公報には「薬物に糖類、賦形剤等と混合し、水及び/又は有機溶媒を添加して練合し、鑄型に充填して圧縮成型する湿製錠およびその製造方法」が開示されている。さらに、口腔内速崩壊性錠剤の成型方法として、特開平8-19589号公報に、「湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、前記穴の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型することを含む錠剤製造方法及びその錠剤製造装置」に関する発明が開示されている。

しかしながら、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有するこのようなQOL向上に大きく貢献できる製剤及びその製剤の製造法は、未だ報告されていない。

また、難溶性薬剤に関しては、上記の公知手法を用いた口腔内速崩壊性錠剤及びその製造法をそのまま適用することは好ましくない。なぜならば、難溶性薬剤の低溶解性は、内服時の有効血中濃度到達時間を遅らせ薬効発現に長時間を要すると共に、生物学的利用率の低さに起因して十分な薬効を発現できないことが危惧されるからである。

一般に、薬物の消化管吸収に影響を及ぼす諸因子の中で最も重要な因子のひとつがその溶解性であり、特に難溶性薬物の場合は、その溶解速度が吸収の律速になることが多い。薬物の溶解性を高めるには種々の方法が知られているが、大きく分ければ、次の3つに集約される。即ち、(1) 薬物粒子の表面積を増加させること (2) 非晶質または準安定形結晶を使用すること (3) 各種の塩の利用又は可溶化剤を添加することである。具体的手法としては、(1) については、薬物の微粉末化、溶媒和物の形成、担体表面への吸着 (2) については、結晶多形の選択、混合粉碎、固体分散体の調製 (3) については、酸性塩またはアルカリ性塩の調製、各種 pH 緩衝剤及び/又は界面活性剤の添加等が知られており、例えば、特開昭59-14446、特開昭58-183615に開示されている。

しかしながら、このような溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法は、未だ報告されていない。これは、難溶性薬剤の溶解性改善と口腔内における速崩壊性及び崩壊時における良好な舌触りの確保の両立が難しいことも、その一因である。サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤の原薬は、相対的にその溶解性が低い化合物が多く難溶性薬剤の範疇に入るものが多い。特に、無酸症の人の胃のpH又は薬剤の主吸収部位である十二指腸から小腸のpHである弱酸性～中性域においては、その溶解性が著しく低下する。37℃における日本薬局方崩壊試験液第1液(pH1.2)と日本薬局方崩壊試験液第2液(pH6.8)での溶解度は、例えば、シルデナフィル(クエン酸塩)では各々、2.52mg/mlと0.11mg/mlであり、また、一般式(VI)で示されるフトラジン誘導体のうち、式(IX)で表わされる4-

(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩では0.13 mg/mlと0.0063 mg/ml、式(X) で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩では0.028 mg/mlと0.0012 mg/mlである。

このようなサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤原薬の難溶性は、有効血中濃度到達時間の遅延、生物学的利用率の低下及びそのバラツキの拡大につながる可能性が危惧される。

したがって、このような低溶解性のサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤においては、口腔内速崩壊性錠剤中の原薬溶解性を向上させることにより、有効血中濃度到達時間を速めると共に吸収性を上げて生物学的利用率を向上させることが望まれる。

発明の開示

サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する製剤として、勃起機能不全症患者のQOLに貢献できる経口製剤、即ち、高齢者にとって服用が容易であり、嚥下能力のある成人においても水なしで服用が可能な経口製剤及びその製造方法の開発が、非常に待ち望まれている。

具体的には、口腔内での迅速な崩壊性と溶解性を有し、しかも、保存時には形状を保持できる強度を併せ持つサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤含有の口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法の開発が期待されている。

また、口腔内での迅速な崩壊性と溶解性を有し、かつ口腔内崩壊時の舌触りが良好で、しかも、保存時にその形状を保持できる強度を併せ持つ難溶性薬剤含有の口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法の開発も同様に待ち望まれている。口腔内速崩壊性錠剤中の原薬溶解性を向上させることにより、有効血中濃度到達時間を速めて薬効発現時間を速めると共に、吸収性を上げて生物学的利用率を向上さ

せることが期待されるのである。

しかし、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造法に関しては、勃起機能不全患者に高齢者が多く要望が極めて大きいにもかかわらず、未だ開発されていない。さらに、溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造法に関しても同様である。

以上のような状況に鑑み、本発明者らは、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類を含有してなる崩壊性に優れる口腔内速崩壊性錠剤並びにその製造法、及び、難溶性薬剤と糖類を含有してなる溶解性に優れる口腔内速崩壊性錠剤並びにその製造法を探索すべく鋭意研究を行った。その結果、以下に示す構成により所期の目的を達成できることを見だし、本発明を完成した。

本発明は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類とを含有してなる口腔内速崩壊性錠剤である。

本発明は、また、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤、糖類及び結合剤を含有してなる口腔内速崩壊性錠剤である。

さらに本発明は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法である。

また、本発明は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鋳型に充填しフィルムを介して圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法である。

サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤は、難溶性であるものと、難溶性でないものを含む。

さらに、本発明は、難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加

えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法である。ここで、成型物とは、例えば、顆粒、細粒又は散剤などであり、成型物は、例えば、流動層造粒装置、転動造粒装置、押し出し造粒装置又は噴霧乾燥装置を用いて製造される。

また、本発明は、難溶性薬剤に界面活性剤及び/又は水溶性高分子と糖類を加えて混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法である。

難溶性とは、水、唾液、胃液、腸液などに難溶であることであり、通常の試験によって測定できる。

ここで、界面活性剤及び/又は水溶性高分子は、難溶性薬剤原薬自体の水への濡れを改善する溶解性改善効果を果たしている。本発明に係る薬剤溶解性改善法は、難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤の溶解性改善、口腔内における速崩壊性の確保のみならず、口腔内崩壊時における良好な舌触りの確保の両立を可能ならしめるものである。

本発明における圧縮成型時には、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合された粉体を、鋳型に充填しフィルムを介して圧縮成型することが、錠剤の良好な成型性を保つ上で望ましい。

また、本発明は、難溶性薬剤であるサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する溶解性の改善された口腔内速崩壊性錠剤であり、また、その製造方法である。

本発明における難溶性薬剤とは、例えば、ニフェジピン、フェニトイン、ニトロフラントイン、ベノキサプロフェン、グリセオフルビン、スルファチアゾール、タクロリムス、ピロキシカム、カルバマゼピン、フェナセチン及びサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤などが挙げられるが、もちろんこれらの化合物に限定されるわけではない。

本発明におけるサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤としては、

例えば、式(1)の5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(一般名:シルデナフィル)に代表されるピラゾノピリミジノン類化合物(特表平9-50396号公報)、式(II)の1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンに代表されるピラゾロピリミジノン誘導体(特開平7-70128号公報)、式(IV)で示される(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン及び式(V)で示される(3S,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2,3-ジメチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(WO97/03675号公報)、式(III)で示される2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン(WO93/07124号公報)及び一般式(VI)で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容できる塩等を挙げる事ができる。

また、一般式(VI)で示される化合物とは、例えば、式(IX)で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩(特開平8-225541号公報)、式(X)で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩、式(XI)で表わされる4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3,5]ノン-7-イル)-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、式(XII)で表わされる1-(2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3,5]ノン-7-イル)-4-[(4-メトキシ-3-メチルベンジル)アミノ]-6-フタラジンカルボニトリル塩

酸塩、式 (X I I I) で表わされる 1-〔4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ〕-4-〔(4-メトキシ-3-メチルベンジル)アミノ〕-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、式 (X I V) で表わされる 4-〔(3-クロロ-4-メトキシフェネチル)アミノ〕-1-(2-ヒドロキシ-7-アザスピロ〔3、5〕ノン-7-イル)-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、又は、式 (X V) で表わされる 4-〔(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ〕-1-(3-オキソ-2-オキサ-8-アザスピロ〔4、5〕デセ-8-イル)-6-フタラジンカルボニトリルを挙げることができる。

ただし、本発明におけるサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤とは、これらの化合物に限定されるわけではない。

本発明において、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤又は難溶性薬剤の配合比は、通常、錠剤1重量部に対して0.0001~0.4重量部であり、好ましくは0.005~0.3重量部であり、更に好ましくは0.01~0.25重量部である。

また、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤又は難溶性薬剤の原薬の平均粒径は、1~100 μm であり、好ましくは5~70 μm であり、更に好ましくは5~50 μm である。

本発明における糖類とは、水溶性で安定なものであればいずれでも良く、例えば、マンニトール、ショ糖、乳糖、トレハロース、キシリトール、エリスリトール、グルコース、デンプン、デキストリンなどを挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ用いることもできる。

また、本発明における糖類の配合比は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤又は難溶性薬剤の種類によって異なるが、通常、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤又は難溶性薬剤の1重量部に対して2~50重量部であり、好ましくは3~40重量部であり、更に好ましくは4~30重量部

である。

糖類の平均粒径は、 $1 \sim 100 \mu\text{m}$ であり、好ましくは $5 \sim 70 \mu\text{m}$ であり、更に好ましくは $5 \sim 50 \mu\text{m}$ である。

本発明における口腔内速崩壊性錠剤中には、必要に応じて、結合剤を含有させることができる。

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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メチルセルロースフタレート、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、アラビアゴム、ゼラチン、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アルファ化デンプン、プルランなどが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ用いることもできるが、特にポリビニルピロリドンが望ましい。

また、本発明における結合剤の配合比は、通常、錠剤1重量部に対して $0.001 \sim 0.1$ 重量部であり、好ましくは $0.005 \sim 0.05$ 重量部であり、所望の崩壊性、硬度になるように、適宜増減できる。尚、結合剤は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類の混合物に、粉体として添加しても良いし、有機溶媒、精製水又は含水有機溶媒に溶解させて添加しても良い。

本発明における口腔内速崩壊性錠剤とは、服用後に、口腔内で迅速に崩壊する錠剤であり、水なしで容易に服用できる。口腔内速崩壊性錠剤中には、先に述べた糖類及び結合剤以外にも、必要に応じて、通常用いられる賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤及び/又は着色剤などを加えることができる。

口腔内速崩壊性錠剤は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤に糖類及び結合剤を混合し、必要に応じて、通常用いられる賦形剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、崩壊剤などを加えて、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鑄

型に充填し、圧縮成型して調製される。この製剤化助剤を添加し溶媒を加えて行う練合および造粒操作は、通常用いられる装置により行うことができ、例えば、流動層造粒装置、転動造粒装置、押し出し造粒装置又は噴霧乾燥装置を使用することができる。

賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、エチルセルロース、デキストリン、種々シクロデキストリン（ 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）およびその誘導体、プルランなどを挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルクなどが挙げられ、甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、グリチルリチン酸ジカリウム、白糖、カンゾウ、サッカリン、サッカリンナトリウムなどが挙げられ、着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、黄酸化鉄、食用黄色4号、食用黄色5号、食用黄色4号アルミニウムレーキ及びベンガラ、三二酸化鉄、食用赤色2号、食用赤色3号及び食用赤色102号などが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ合わせて配合しても良い。

崩壊剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスポビドン、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、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ合わせて用いることもできる。

本発明において、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害剤に糖類を混合し、さらに必要に応じて結合剤を添加し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合した湿潤粉体を、錠剤の形に成型し乾燥することにより、口腔内速崩壊性錠

剤を得ることができる。

また、本発明において、口腔内速崩壊性錠剤は、1) 難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒し、得られた顆粒、細粒又は散剤に糖類を混合後に、または、2) 難溶性薬剤に界面活性剤及び/又は水溶性高分子と糖類を加えて混合し、さらに必要に応じて結合剤崩壊剤、滑沢剤、甘味剤又は着色剤を添加し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鋳型に充填し、圧縮成型して調製できる。

ここで、界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられるが、本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせることもできる。

また、本発明における界面活性剤の配合比は、通常、難溶性薬剤1重量部に対して0.0005~0.1重量部であり、好ましくは0.001~0.08重量部であり、さらに好ましくは0.001~0.05重量部である。

水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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メチルセルロースフタレート、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、アラビアゴム、寒天、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴールなどが挙げられるが、本発明に

においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせて用いることもできる。

また、本発明における難溶性薬剤と水溶性高分子との配合比率は、通常、難溶性薬剤1重量部に対して水溶性高分子0.001~0.6重量部であり、好ましくは、0.005~0.1重量部である。

さらに、水溶性高分子溶液中の水溶性高分子濃度は、通常0.1~40重量%であり、好ましくは、1~20重量%である。

また、水溶性高分子溶液とは、上記の水溶性高分子基剤を含む水溶液もしくは種々の有機溶媒溶液もしくは含水有機溶媒溶液のいずれでも良い。

口腔内速崩壊性錠剤の製造過程における練合時に用いる溶媒は、有機溶媒、精製水又は含水有機溶媒であればいずれを用いても良い。かかる有機溶媒若しくは含水有機溶媒において使用する有機溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられるが、好ましくは、エタノールである。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせて配合しても良い。また、含水有機溶媒中の有機溶媒の好ましい配合比は、通常、含水有機溶媒1重量部に対して0.05~0.99重量部であり、より好ましくは0.2~0.98重量部であり、更に好ましくは0.25~0.98重量部である。

湿潤粉体の成型に関しては、必要により、充填された練合物の上面と下面に、滑沢剤を塗布することにより圧縮工程でのはりつきが防止できるが、より効率的にかつ容易に製造する為には、特開平8-19589号公報において開示されている錠剤製造装置を使用することが望ましい。即ち、湿潤粉体を、当該錠剤製造装置の錠剤成型用の鋳型に充填し、前記鋳型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型することにより、湿潤粉体が成型用金型等に張り付くのを防止して、効率良く、速崩壊性錠剤を製造することが可能となるのである。

本発明において、混合物を練合後の湿潤粉体の圧縮成型時、又は鑄型に充填し張り付き防止フィルムを介して打錠時に加圧する圧力は、通常2～150 kg/cm²であり、好ましくは2～100 kg/cm²であり、更に好ましくは3～50 kg/cm²である。

本発明における圧縮成型後又は打錠後の乾燥温度は、通常15～80℃であり、好ましくは20～75℃であり、更に好ましくは30～70℃である。

本発明に係る製造方法により得られる口腔内速崩壊性錠剤の錠剤硬度は、通常1～15 kgであり、好ましくは1.5～10 kg/cm²であり、更に好ましくは2～6 kgである。また、口腔内速崩壊性錠剤の口中崩壊時間は、通常0.05～3分であり、好ましくは0.05～1分であり、更に好ましくは0.1～0.5分である。

本発明における練合した湿潤粉体の水分量は、練合物中に0.01～25重量%であり、好ましくは0.1～20重量%、更に好ましくは0.1～15重量%である。

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤は、例えば、次のようにして製造することができる。例えば、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤である式(I)で示されるシルデナフィル75gとマンニトール340.8gをミキサー内で十分に混合する。この混合物に、4.2gのポリビニルピロリドンK30を58.8gの55%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約3分間練合する。次に、この練合物を、例えば、特開平8-19589号公報において開示されている錠剤製造装置を用いて、鑄型に充填しフィルムを介して径9.5mmの杵で35 kg/cm²の圧縮圧で、圧縮成型する。この成型物を、50℃の乾燥機内で約2時間の乾燥を行うことにより、一錠(280mg)中にシルデナフィル50mgを含む口腔内速崩壊性錠剤を製造することができる。

また、例えば、難溶性薬剤のサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤である式(IX)で示される4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フトラジン塩酸塩1.5gとラウリル

硫酸ナトリウム0.015gを70℃に加熱した70%エタノール溶液100gに溶解させる。次にマンニトール40.08gを加えてミキサー内で十分に混合し、乾燥させて散剤を得る。この散剤に、0.42gのポリビニルピロリドンK30を5.88gの55%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約1分間練合する。次に、この練合物を、圧縮試験機（島津オートグラフ）を用いて、径9.5mmの杵で35kg/cm²の圧縮圧で、圧縮成型する。この成型物を、50℃の乾燥機内で約2時間の乾燥を行うことにより、一錠（280mg）中に式（IX）で示されるフタラジン誘導体10mgを含む錠剤を製造することができる。

本発明によると、勃起機能不全改善作用を有するサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有し、口腔内での速い崩壊性、溶解性及び適度な強度を有する口腔内速崩壊性錠剤の製造が可能である。

また、本発明によると、難溶性薬剤を含有する口腔内での迅速な溶解を特徴とする、適度な強度を有する口腔内速崩壊性錠剤の調製が可能である。

その効果例を以下に示す。

図面の簡単な説明

図1は、式（IX）で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤とフタラジン誘導体原薬に関して、日本薬局方第1液中における溶出率の推移を示すグラフである。

図2は、式（IX）で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤とフタラジン誘導体原薬に関して、日本薬局方第2液中における溶出率の推移を示すグラフである。

図3は、式（IX）で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤とフタラジン誘導体原薬に関して、精製水中における溶出率の推移を示すグラフである。

図4は、式(X)で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤と通常の製法で調製された錠剤に関して、精製水中における両者の溶出率の推移を示すグラフである。

実験例

1) 本願発明に係る錠剤の良好な錠剤物性

式(I X)で表わされるフタラジン誘導体化合物[4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩] 1.5 gとマンニトール 40.08 gをミキサー内で十分に混合後、0.42 gのポリビニルピロリドンK30を5.88 gの55%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約1分間練合した。この練合物を、圧縮試験機(島津オートグラフ)を用いて、あらかじめステアリン酸マグネシウムの微量をまぶした径9.5 mmの杵で、50 kg/cm²の圧縮圧で成型する。この成型物を、60℃の乾燥機内で約3時間の乾燥を行い、一錠(280 mg)中に式(I X)で表わされるフタラジン誘導体化合物10 mgを含む錠剤を製造した。この錠剤物性を評価した結果、錠剤硬度は5.59 kg/cm²(n=5の平均値)、錠剤崩壊時間は15秒以内であったことから、この錠剤は、口腔内速崩壊性錠剤として良好な物性を有していることは明らかである。

また、上記錠剤の1錠について、式(I X)で表わされるフタラジン誘導体化合物の原薬10 mgを対照にして、日本薬局方崩壊試験法のパドル法(50 r.p.m.)により、日本薬局方崩壊試験液第1液(pH 1.2)、第2液(pH 6.8)及び精製水の各々900 ml中で溶出試験を行った。尚、式(I X)で表わされるフタラジン誘導体の溶出量は、高速液体クロマトグラフィー法により紫外吸光度計(測定波長=215 nm)で測定した。この溶出試験結果を、図1~図3に示した。

図1~図3により、本願発明に係るサイクリックGMPホスフォジエステラー

ゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤は、原薬単独と比較して迅速かつ良好な溶出特性を示すことは、明らかである。

2) 難溶性薬剤を含有する本願発明に係る錠剤の良好な溶解性

式(X)で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩は、溶解度が極めて低く、生体内での吸収性が懸念される。

従って、式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物の溶解性を向上させる製剤の調製を行った。

即ち、式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物16gとラウリル硫酸ナトリウム1.6gを60℃に加熱した55%エタノール溶液1000gに溶解させた(工程A)。別に、マンニトール198.4gと軽質無水ケイ酸8gの混合物をサンプルミルを用いて、解砕混合をした(工程B)。次に、工程Bで得られた混合粉体に、工程Aで得られた溶解液を用いて流動層造粒を行ない、顆粒、細粒又は散剤を調製した。尚、流動層造粒時の吸気温度と排気温度は、各々、70℃と50℃に設定した。

この式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物を含有する顆粒、細粒又は散剤21gとマンニトール20.6gをミキサー内で十分に混合後、0.42gのポリビニルピロリドンK30を5.88gの25%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約1分間練合した。この練合物を、圧縮試験機(島津オートグラフ)を用いて、あらかじめステアリン酸マグネシウムの微量をまぶした径9.5mmの杵で、28.5kg/cm²の圧縮圧で成型した。

この成型物を、60℃の乾燥機内で約3時間の乾燥を行い、一錠(280mg)中に式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物10mgを含む錠剤を製造した。

この錠剤物性を評価した結果、錠剤硬度は5.53kg/cm²(n=6の平均値)、錠剤崩壊時間は18.2秒(n=6の平均値)であったことから、この錠剤

は、口腔内速崩壊性錠剤として良好な物性を有していることは明らかである。

また、上記錠剤の1錠について、式(X)で表わされるフトラジン誘導体化合物10mgを含有する通常の製法で調製された製剤を対照にして、日本薬局方崩壊試験液第1液(pH1.2)900ml中で溶出試験を行い、紫外吸光光度計(測定波長=240nm)で溶出率を評価した。この溶出試験結果を図4に示した。

尚、対照とする通常の製法で調製された製剤は、次に示す方法で調製した。

即ち、式(X)で表わされるフトラジン誘導体10g、乳糖85.3g及びコーンスターチ20gを混合した後に、ポリビニルピロリドンK30の7gを溶解させた7%ポリビニルピロリドンK30水溶液を徐々に添加しながら、転動造粒装置で造粒を行い造粒物を得た。この造粒物を60℃で20時間の乾燥後、24メッシュ篩での篩過し、篩過品122gにクロスカルメロースナトリウム7g、ステアリン酸マグネシウム0.7gを添加し、混合後に打錠機を用いて径7mm、600kg/cm²の圧縮圧で打錠し、一錠(130mg)中に式(X)で表わされるフトラジン誘導体化合物10mgを含む通常錠剤を製造した。

図4に示されるように、式(X)で表わされるフトラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤は、通常の製法で調製された製剤と比較して、著しく速い溶出特性を示した。一般に溶解性に優れる製剤は、吸収性のばらつきが小さく、また、より高い生物学的利用率が得られる場合も多い。本発明による口腔内速崩壊性錠剤は、通常の製法で調製された製剤よりも、良好な溶解性を示すことは明らかである。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

実施例1

サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤である式(III)で示さ

れるシルデナフィル50gとマンニトール228gをミキサー内で十分に混合した。この混合物に、2gのポリビニルピロリドンK30を15gの5%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約3分間練合した。この練合させた湿潤粉体を、特開平8-19589号公報に示される方法（打錠機の錠剤成型用の鑄型に練合物を充填し、前記鑄型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型する）で、圧縮成型し、一錠中にシルデナフィル50mgを含む錠剤を製造した。

この錠剤の硬度は、約5kg/cm²であり、精製水中の崩壊時間は、15秒以内であった。

実施例2

実施例1で得た練合物280gに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.4g、ステアリン酸マグネシウム0.1gを加えて混合し、実施例1と同様の方法により打錠し、一錠中にシルデナフィル50mgを含む錠剤を得た。

実施例3

式(I X)で表わされるフタラジン誘導体化合物[4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩]10gとマンニトール267gと3gのポリビニルピロリドンK30をミキサー内で十分に混合した。この混合物に25%エタノール40gを加えて、約1分間練合した。この練合物を、張り付き防止フィルムを介して実施例1と同様の手法により、一錠中に式(I X)で示されるフタラジン誘導体10mgを含む錠剤を製造した。

実施例4

式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物100gとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油15gを、50℃に加温した25%エタノール溶液6000gに溶解させた(工程A)。別に、マンニトール1240gと軽質無水ケイ酸100gの混合物を、ハンマーミルを用いて解砕混合をした(工程B)。次に、工程Bで

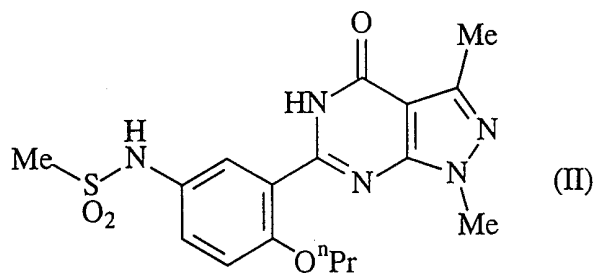
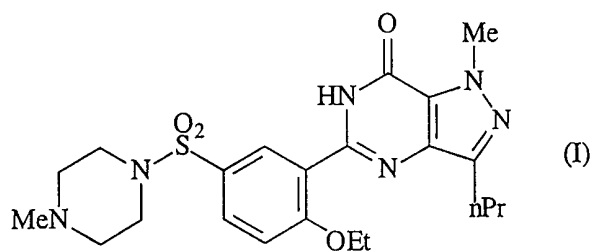
得られた混合粉体に、工程Aで得られた溶解液を用いて転動造粒を行ない、顆粒、細粒又は散剤を調製した。この顆粒、細粒又は散剤147gとマンニトール130gをミキサー内で十分に混合後、3gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解させた55%エタノール溶液液を加えて、約3分間練合した。この練合物を、張り付き防止フィルムを介して特開平8-19589号公報に示される手法（打錠機の錠剤成型用の鋳型に練合物を充填し、前記鋳型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型する）により、径9.5mmの杵で、45kg/cm²の圧縮圧で成型した。

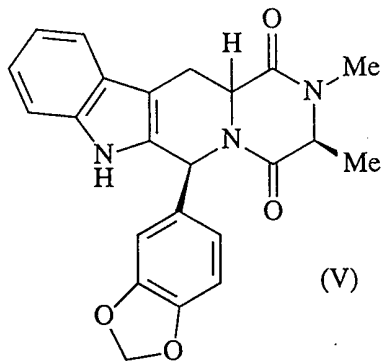
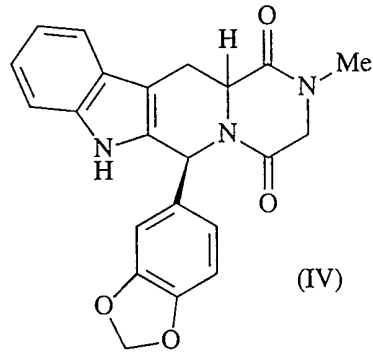
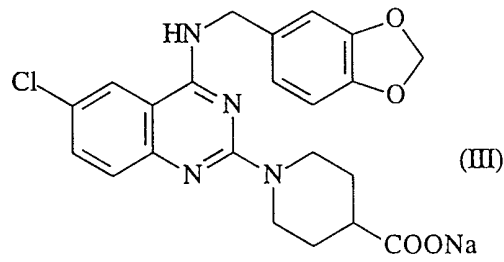
請求の範囲

1. サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類とを含有してなる口腔内速崩壊性錠剤。
2. さらに結合剤を含有する請求項1記載の錠剤。
3. サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、圧縮成型する請求項1記載の錠剤の製造方法。
4. 練合物を鋳型に充填し、フィルムを介して圧縮成型を行う請求項3記載の製造方法。
5. 難溶性薬剤と糖類を含有し、さらに、界面活性剤及び/又は水溶性高分子を含有してなる口腔内速崩壊性錠剤。
6. 難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる請求項5記載の錠剤の製造方法。
7. 難溶性薬剤に界面活性剤及び/又は水溶性高分子と糖類を加えて混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる請求項5記載の錠剤の製造方法。
8. 成型物が、顆粒、細粒又は散剤である請求項6記載の製造方法。
9. 流動層造粒装置、転動造粒装置、押し出し造粒装置又は噴霧乾燥装置を用いて造粒成型する請求項6記載の製造方法。
10. 圧縮成型時に、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合された粉体を、鋳型に充填しフィルムを介して圧縮成型することを特徴とする請求項6又は7記載の製造方法。
11. 難溶性薬剤が、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤である請求項5記載の錠剤。

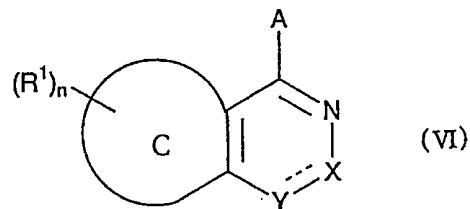
12. 難溶性薬剤が、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害剤である請求項6または7記載の製造方法。

13. サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害剤が、次式(I)で示される5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、次式(II)で示される1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、次式(III)で示される2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン、次式(IV)で示される(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン、又は次式(V)で示される(3S,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2,3-ジメチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオンである化合物またはその薬理的に許容できる塩である請求項1,2および11のいずれかに記載の錠剤。



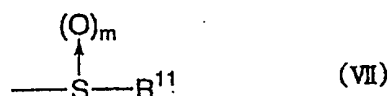


14. サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤が、次一般式(VI)で表わされる化合物またはその薬理的に許容できる塩である請求項1、2および11のいずれかに記載の錠剤。



{式(VI)中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R¹はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキ

シ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式— NR^2R^3 （式中、 R^2 および R^3 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリーールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキル基を意味する。また、 R^2 と R^3 は結合している窒素原子と一緒になって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、式— O—R^9 （式中、 R^9 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリーールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキル基を意味する。）で示される基、式— S—R^{10} （式中、 R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリーールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキル基を意味する。）で示される基、式（VII）



（式（VII）中、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。 m は0または1—2の整数を意味する。）で示される基、保護されていてもよいカルボキシル基を意味する。 n が2—4の場合、 R^1 は独立して上記置換基をとることができ。

Aは、水素原子、ハロゲン原子、式— NR^4R^5 （式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリーールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキル基、また、 R^4 と R^5 は結合している窒素原子と一緒になって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、置換基を有していてもよいアリーール基、置換基を有していてもよいヘテロアリーール基、置換基を有していてもよいアリーールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキル基を意味する。

Xは、式 $-NR^6-$ （式中、 R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、または、式 $-N=$ で示される基を意味する。

Yは、式 $-CO-$ で示される基又は式 $-C(B)=$ 〔式中、Bは水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 および R^8 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^7 と R^8 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、式 $-O-R^{12}$ （式中、 R^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式 $-S-R^{13}$ （式中、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。〕で示される基を意味する。

式(VIII)



は、二重結合または単結合を意味する。

但し、環Cがベンゼン環の場合、nが0を除く。}

で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

15. 一般式(VI)で表わされる化合物が、

式(IX)で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シ

アノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩、

式(X)で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩、

式(XI)で表わされる4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ]-1-(2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3,5]ノン-7-イル)-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、

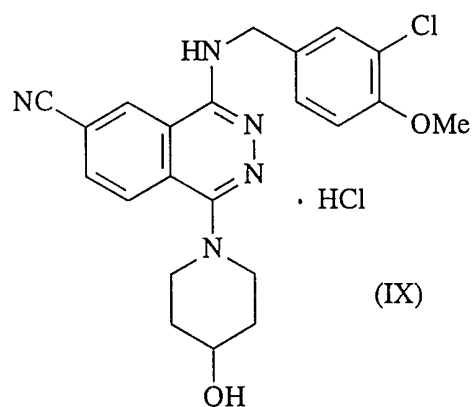
式(XII)で表わされる1-(2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3,5]ノン-7-イル)-4-[(4-メトキシ-3-メチルベンジル) アミノ]-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、

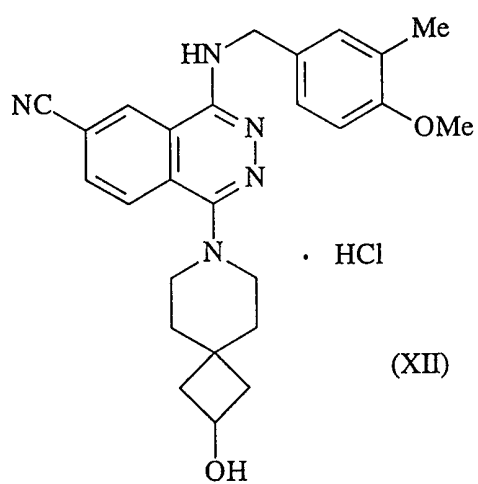
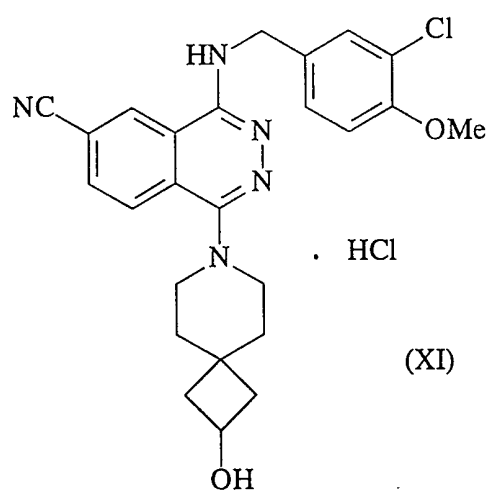
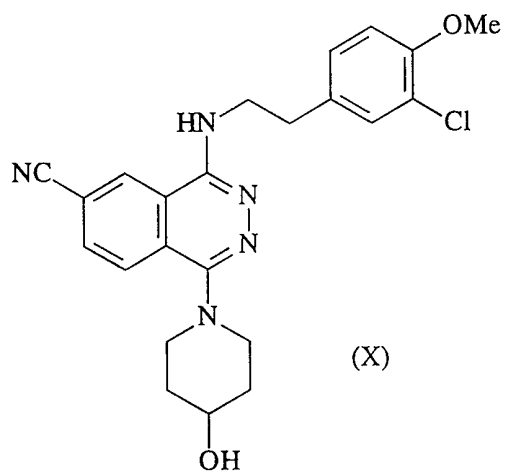
式(XIII)で表わされる1-[4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]-4-[(4-メトキシ-3-メチルベンジル) アミノ]-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、

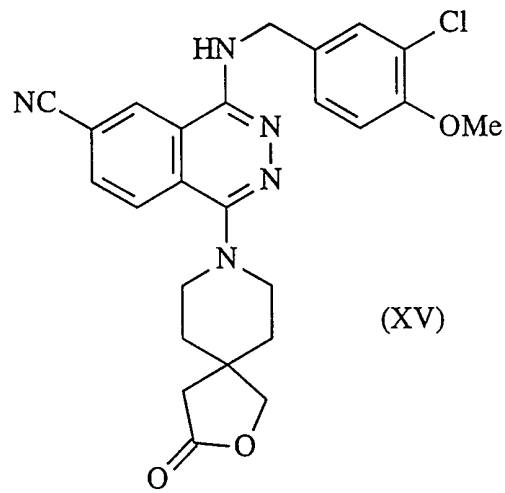
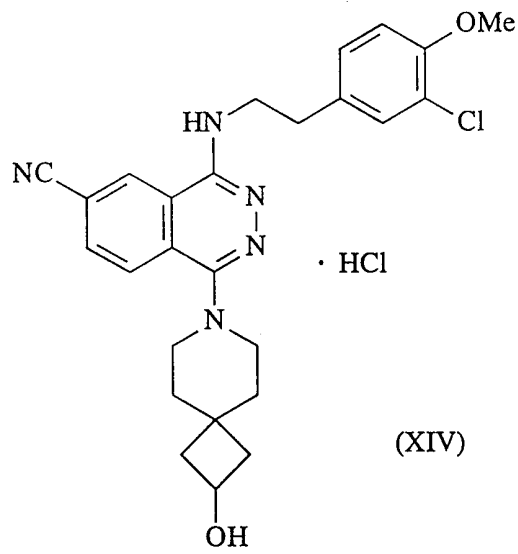
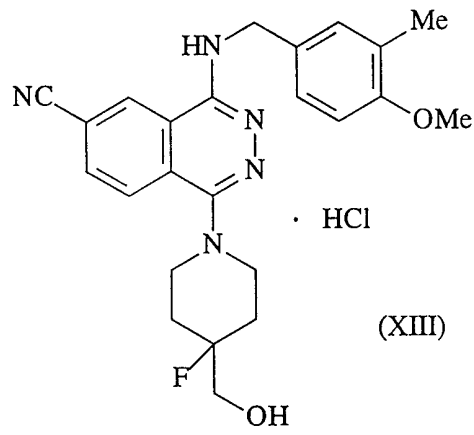
式(XIV)で表わされる4-[(3-クロロ-4-メトキシフェネチル) アミノ]-1-(2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3,5]ノン-7-イル)-6-フタラジンカルボニトリル塩酸塩、又は、

式(XV)で表わされる4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ]-1-(3-オキソ-2-オキサ-8-アザスピロ[4,5]デセ-8-イル)-6-フタラジンカルボニトリル

である請求項14記載の錠剤。







16. 糖類がマンニトール、ショ糖、乳糖、トレハロース、キシリトール、エリスリトール、グルコース、デンプン、デキストリンから選ばれる1種以上の糖類である請求項1、2および5のいずれかに記載の錠剤。

17. サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害剤が、式(I)で示される5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、又は、一般式(VI)で表わされる化合物またはその薬理学的に許容できる塩である請求項3、4および12のいずれかに記載の製造方法。

図 1

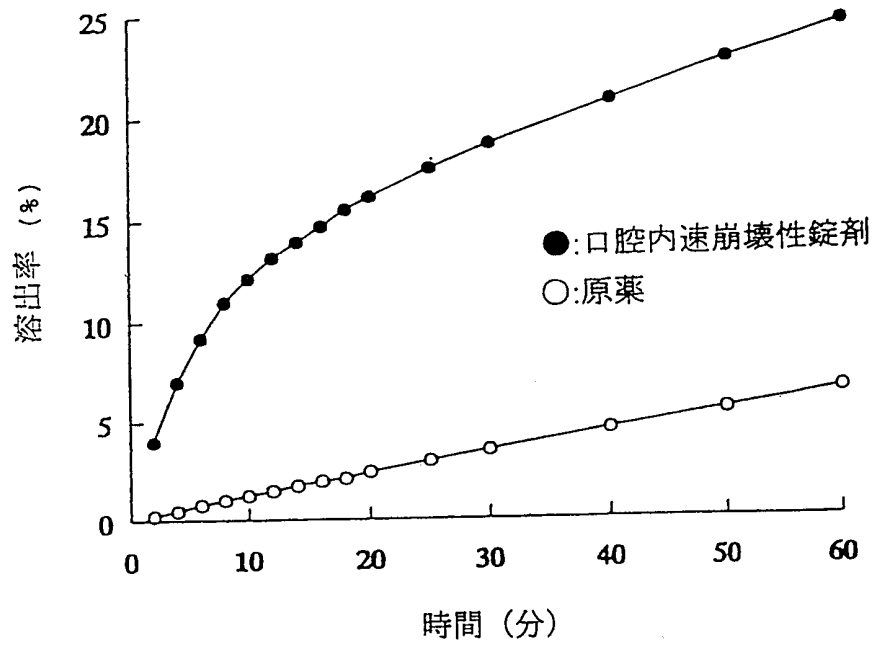


図 2

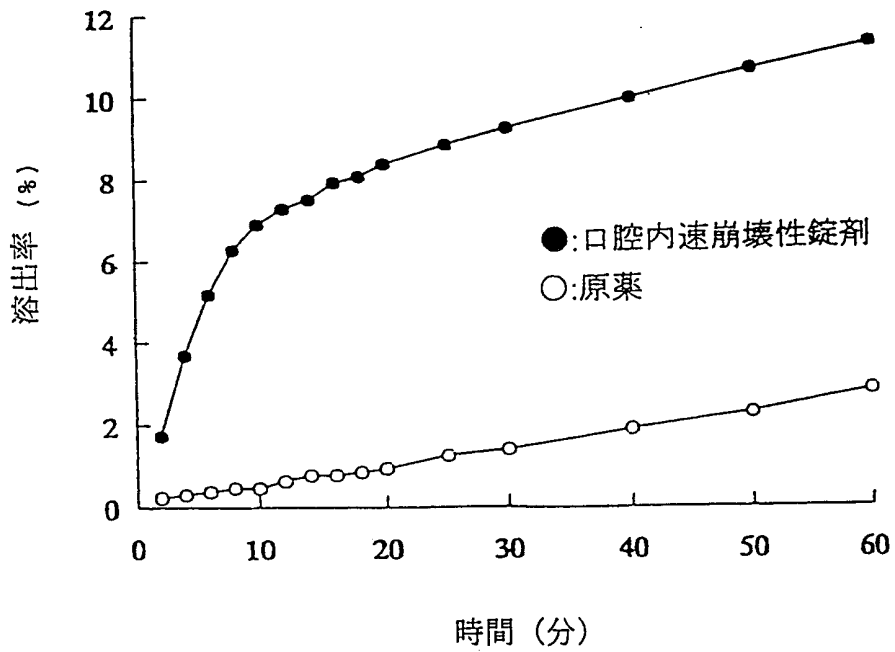


図 3

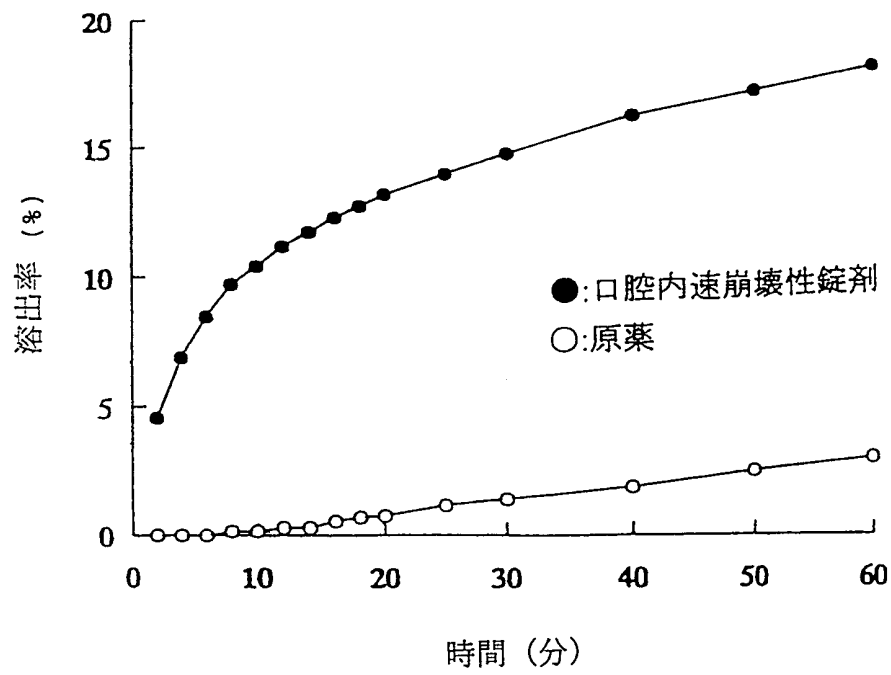
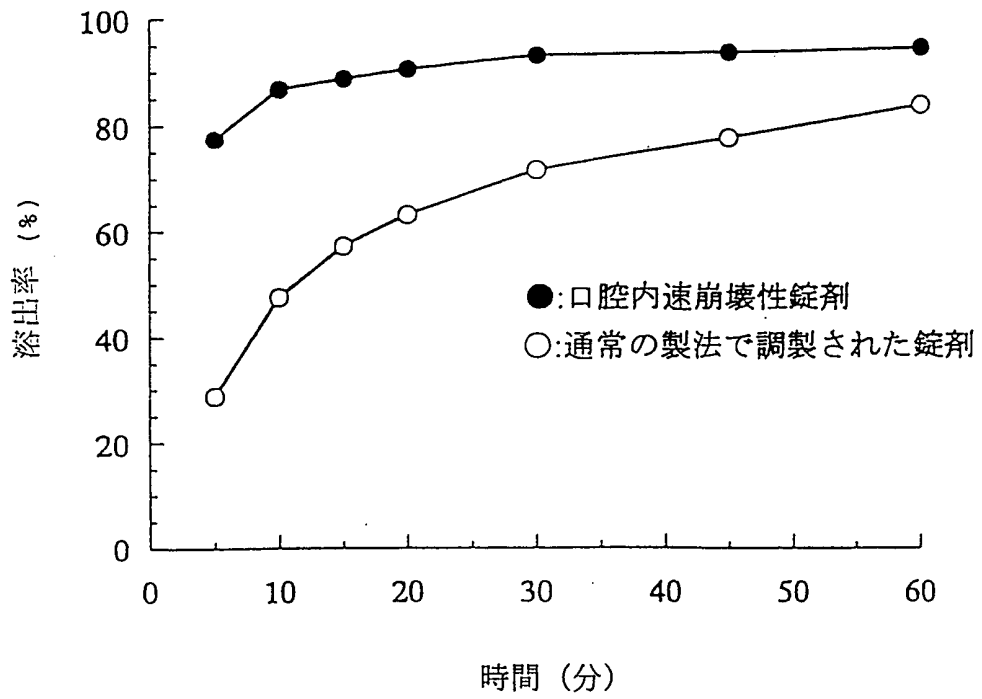


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K45/00, A61K9/20, A61K47/26, A61K47/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K45/00, A61K9/20-42, A61K47/26, A61K47/36-40		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 97/3675, A1 (LAB. GLAXO WELLCOME), 06 February, 1997 (06.02.97), Claims, Example 3 & JP, 11-509221, A Claims; page 12, lines 8-9; page 19, Examples A, B & EP, 839040, A1	1-4, 13, 16 11, 12
X Y	WO, 93/19742, A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E. V.), 14 October, 1993 (14.10.93), Claims; pages 17-18, Example 1 & DE, 4211239, A1 & EP, 633722, A1	1-4, 16 11, 12
X Y	EP, 779887, A1 (OTSUKA PHARM CO. LTD.), 25 June, 1997 (25.06.97), Claims; Example 1 & JP, 9-77764, A Claims; page 21, Production Example 1	1-4, 16 11, 12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 21 December, 1999 (21.12.99)	Date of mailing of the international search report 11 January, 2000 (11.01.00)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05298

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP, 636626, A1 (LAB. GLAXO SA), 01 February, 1995 (01.02.95), Claims; page 6, lines 38-46 & JP, 7-70128, A Claims; Par. No. [0023]	1-4, 13, 16 11, 12
X Y	JP, 56-22725, A (Nobuo Nobuo), 03 March, 1981 (03.03.81), Claims; Example 2 (Family: none)	5, 8-10 11-17
X Y	JP, 8-310969, A (LION CORPORATION), 26 November, 1996 (26.11.96), Claims; Par. Nos. [0009], [0017], [0034]-[0036], [0042], [0051] (Family: none)	5, 8-10 11-17
X Y	JP, 10-167966, A (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.), 23 June, 1998 (23.06.98), Claims; Par. Nos. [0001], [0012]-[0014] (Family: none)	5-10 11-17
X Y	US, 4892741, A (BAYER AG), 09 January, 1990 (09.01.90), Examples & EP, 299211, A & JP, 1-22822, A	5-10 11-17
X Y	EP, 807433, A1 (KANEBO LTD), 19 November, 1997 (19.11.97), Claims; Examples & JP, 9-104620, A Claims; Par. Nos. [0018], [0031], [0034], [0035]; Examples & WO, 96/19974, A1	5-10 11-17
X Y	EP, 521310, A2 (AJINOMOTO KK), 07 January, 1993 (07.01.93), Examples & JP, 4-360833, A	5-10 11-17
X Y	WO, 93/7124, A1 (EISAI CO. LTD), 15 April, 1993 (15.04.93), Claims; page 51, lines 15~16 & EP, 607439, A1 & US, 5576322, A & JP, 10-95776, A	1-4, 14-17 11, 12
Y	WO, 98/7430, A1 (EISAI CO. LTD), 26 February, 1998 (26.02.98), Claims & JP, 10-114657, A & EP, 920868, A1	1-4, 14-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05298

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Since the invention described in claims 5 and 1 does not meet the requirement of novelty, there is no common technical feature considered as novel in these inventions.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K45/00, A61K9/20, A61K47/26, A61K47/36		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K45/00, A61K9/20-42, A61K47/26, A61K47/36-40		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 97/3675, A1 (LAB. GLAXO WELLCOME) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) CLAIMS, EXAMPL E 3 & JP, 11-509221, A, 特許請求の範囲, P. 12, 第8~9行, P.19, 実施例A, 実施例B & EP, 839040, A1	1-4, 13, 16 11, 12
X Y	WO, 93/19742, A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E. V.) 14. 10月. 1993 (14. 10. 93) CLAIMS, P.17~18, EXAMPLE 1 & DE, 4211239, A1 & EP, 633722, A1	1-4, 16 11, 12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	21. 12. 99	国際調査報告の発送日
		11.01.00
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 9051
日本国特許庁 (ISA/JP)	田村 聖子	印
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3452
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP, 779887, A1 (OTSUKA PHARM CO. LTD.) 25. 6月. 1997 (25. 06. 97) CLAIMS, EXAMPLE 1 & JP, 9-77764, A, 特許請求の範囲, P. 21, 製造例1	1-4, 16 11, 12
X Y	EP, 636626, A1 (LAB. GLAXO SA) 1. 2月. 1995 (01. 02. 95) CLAIMS, P. 6, 第38~第46行 & JP, 7-70128, A, 特許請求の範囲, 【0023】	1-4, 13, 16 11, 12
X Y	JP, 56-22725, A (持田 信夫) 3. 3月. 1981 (03. 03. 81) 特許請求の範囲、実施例2 (ファミリーなし)	5, 8-10 11-17
X Y	JP, 8-310969, A (ライオン株式会社) 26. 11月. 1996 (26. 11. 96) 特許請求の範囲、【0009】、【0017】、【0034】~【0036】、【0042】、【0051】 (ファミリーなし)	5, 8-10 11-17
X Y	JP, 10-167966, A (日本ケミファ株式会社) 23. 6月. 1998 (23. 06. 98) 特許請求の範囲、【0001】、【0012】~【0014】 (ファミリーなし)	5-10 11-17
X Y	US, 4892741, A (BAYER AG) 9. 1月. 1990 (09. 01. 90) EXAMPLES & EP, 299211, A & JP, 1-22822, A, 実施例	5-10 11-17
X Y	EP, 807433, A1 (KANEBO LTD) 19. 11月. 1997 (19. 11. 97) CLAIMS, EXAMPLES & JP, 9-104620, A, 特許請求の範囲, 【0018】, 【0031】, 【0034】, 【0035】, 実施例 & WO, 96/19974, A1	5-10 11-17
X Y	EP, 521310, A2 (AJINOMOTO KK) 07. 1月. 1993 (07. 01. 93) EXAMLES & JP, 4-360833, A, 実施例	5-10 11-17
X Y	WO, 93/7124, A1 (EISAI CO. LTD) 15. 4月. 1993 (15. 04. 93) 特許請求の範囲, P. 51, 第15~第16行 & EP, 607439, A1 & US, 5576322, A & JP, 10-95776, A	1-4, 14-17 11, 12
Y	WO, 98/7430, A1 (EISAI CO. LTD) 26. 2月. 1998 (26. 02. 98) CLAIMS & JP, 10-114657, A, 特許請求の範囲 & EP, 920868, A1	1-4, 14-17

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 5 及び 1 に記載の発明は、いずれも新規性を満たさないもので、両者の間に新規な共通の技術的特徴があるものとは認められない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。