

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6601844号
(P6601844)

(45) 発行日 令和1年11月6日(2019.11.6)

(24) 登録日 令和1年10月18日(2019.10.18)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/55	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 K 47/02	(2006.01)
A 61 K 47/12	(2006.01)
	A 61 K 31/55
	A 61 P 25/24
	A 61 K 9/20
	A 61 K 47/02
	A 61 K 47/12

請求項の数 3 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-235957 (P2016-235957)
(22) 出願日	平成28年12月5日 (2016.12.5)
(65) 公開番号	特開2018-90541 (P2018-90541A)
(43) 公開日	平成30年6月14日 (2018.6.14)
審査請求日	平成31年1月15日 (2019.1.15)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	593077308 共和薬品工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号
(74) 代理人	100118382 弁理士 多田 央子
(72) 発明者	貞森 美知子 兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号
(72) 発明者	共和薬品工業株式会社リサーチセンター内 松山 純一
(72) 発明者	兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号 共和薬品工業株式会社リサーチセンター内
(72) 発明者	中尾 和幸 兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号 共和薬品工業株式会社リサーチセンター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】光安定性に優れたミルタザピン含有医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ミルタザピンと、黄色三二酸化鉄及び酸化チタンとを含有し、さらに、マンニトール、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含有する口腔内崩壊錠(但し、黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンを含有するフィルムコーティングが施された口腔内崩壊錠を除く)。

【請求項 2】

黄色三二酸化鉄の含有量が、製剤の全量に対して、0.005~1重量%である請求項1に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 3】

酸化チタンの含有量が、製剤の全量に対して、0.001~1重量%である請求項1又は2に記載の口腔内崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光安定性に優れたミルタザピン含有内服用固形医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

抗うつ剤であるミルタザピンを含有する医薬製剤としては、レメロン錠(MSD株式会社)、リフレックス錠(明治製菓株式会社)が知られている。ミルタザピンは、光に対し

て不安定であり、光照射下で黄色に変色したり、類縁物質が生成したりする。従って、レメロン錠、リフレックス錠は、ミルタザピンを含有する素錠が、光遮蔽剤を含むフィルムコーティングで被覆されている（非特許文献1、2）。

錠剤は、患者の体重や症状によっては、半錠の服用が求められる場合があるが、これら従来のミルタザピン含有錠は、フィルムコーティングにより光安定性を確保しているため、割錠すると、露出した割錠面から露光し、変色や類縁物質の生成が始まる。そのため、調剤薬局や病棟で割錠品を予め分包しておくことができず、不便である。

従って、フィルムコーティングによらずミルタザピンの光安定性を確保する手段が求められている。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】レメロン錠 医薬品インタビューフォーム

【非特許文献2】リフレックス錠 医薬品インタビューフォーム

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、フィルムコーティングによらずミルタザピンの光安定性が確保されたミルタザピン含有固体医薬製剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

20

【0005】

本発明者は、上記課題を解決するために研究を重ね、以下の知見を得た。

(i) ミルタザピンと、光遮蔽剤の黄色三二酸化鉄及び／又は酸化チタン（二酸化チタン）とを含む固体医薬製剤であれば、フィルムコーティングを施さなくても、製剤中のミルタザピンの光安定性が確保される。

(ii) 一般に、黄色三二酸化鉄や酸化チタンのような無機粉体を含む製剤は、色むらが発生し易く、また、内服すると舌が赤くなったり、白くなったりするため、服薬アドヒアラנסが低下し易い。この点、ミルタザピン含有製剤であれば、製剤の色むらや舌の着色を引き起こさない量の黄色三二酸化鉄及び／又は酸化チタンにより十分な光安定性が得られる。

(iii) 特に、黄色三二酸化鉄と酸化チタンの双方を含む場合は、ミルタザピンの変色による製剤の黄変が相乗的に抑制され、これら光遮蔽剤の総含有量を一層少なくすることができる。

【0006】

30

本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記のミルタザピン含有内服用固体医薬製剤を提供する。

項1. ミルタザピンと、黄色三二酸化鉄及び／又は酸化チタンとを含有する内服用固体医薬製剤（但し、黄色三二酸化鉄及び／又は酸化チタンを含有するフィルムコーティングが施された内服用固体医薬製剤を除く）。

項2. 黄色三二酸化鉄の含有量が、製剤の全量に対して、0.005～1重量%である項1に記載の製剤。

項3. 酸化チタンの含有量が、製剤の全量に対して、0.001～1重量%である項1又は2に記載の製剤。

項4. 錠剤である項1～3の何れかに記載の製剤。

項5. 口腔内崩壊性錠剤である項4に記載の製剤。

【発明の効果】

【0007】

本発明の医薬製剤は、光遮蔽剤を含むフィルムコーティングにより製剤中のミルタザピンの光安定性を確保しているのではないため、錠剤に限らず、種々の形態の固体製剤にすることができる。

40

50

【0008】

また、錠剤である場合は、割錠後に保存しても、ミルタザピンの分解ないしは変質による黄変や類縁物質の生成が抑制される。従って、調剤薬局や病棟で割錠品を予め分包しておくことができる。

【0009】

一般に、錠剤は、嚥下機能が低下していたり、水分摂取を制限されている患者が服用し難い。従って、近年、口腔内で崩壊し易く、水なしでも服用できる口腔内崩壊錠が要望されている。

従来のミルタザピン含有製剤のように、ミルタザピンの光安定化のためにフィルムコーティングが施されている場合、口腔内での速崩性を得ようとする、コーティングに用いる成分や方法が制限され、速崩性の実現は極めて困難である。10

この点、本発明の医薬製剤は、フィルムコーティングによらずミルタザピンの光安定性を確保しているため、容易に口腔内崩壊錠にすることができる。

【0010】

また、光遮蔽剤が内服剤中に含まれると、一般に、服用感が悪くなる。例えば、黄色三二酸化鉄は鉄臭を与え、酸化チタンは、粉っぽい味を与える。また、内服時に舌が赤色や白色に着色し易い。さらに、一般に、光遮蔽剤は錠剤を派手な色に着色したり、色むらの原因となるという問題もある。例えば、黄色三二酸化鉄を含む製剤は毒々しい赤色に着色するし、黄色三二酸化鉄自体が光によって変色するため、経時的な着色を引き起こす。

この点、ミルタザピン含有製剤は、このような問題を引き起こさない量の黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンの配合により、ミルタザピンの分解、変質、それによる製剤の着色や類縁物質の増加を抑制することができる。20

特に、口腔内崩壊錠は、口中で光遮蔽剤の味がしたり、舌が着色すると、患者の服薬アドヒアランスが低下するが、本発明の医薬製剤は、光遮蔽剤の使用量が少なくてよい分、光遮蔽剤の味や舌の着色が抑えられているため、口腔内崩壊錠にも好適に応用できる。

【0011】

さらに、本発明の医薬製剤は、大量の黄色三二酸化鉄や酸化チタンを用いるものではないため、製造工程で用いるステンレス製のタンクとの摩擦を最小限に留めることができ、ステンレス中の不純物の溶出が抑制される。また、錠剤である場合は、打錠用の臼杵との摩擦を最小限に留めることができ、打錠機の損傷も抑制される。30

【0012】

また、本発明の製剤が黄色三二酸化鉄と酸化チタンの両方を含む場合は、ミルタザピンの光安定性が相乗的に向上し、これら光遮蔽剤の配合量を一層少なくすることができる。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の医薬製剤は、ミルタザピンと、黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタン(二酸化チタン)とを含有する内服用固体医薬製剤である(但し、黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンを含有するフィルムコーティングが施された内服用固体医薬製剤を除く)。

【0014】

ミルタザピン

ミルタザピンは、化学名が、(14bRS)-1,2,3,4,10,14b-ヘキサヒドロ-2-メチルピラジノ[2,1-a]ピリド[2,3-c][2]ベンザゼピンである化合物である。R体、S体の何れも使用できるが、通常は、ラセミ体を使用すればよい。また、水和物、半水和物、無水物などの何れも使用できる。

ミルタザピンは、例えば、粉体のものを使用することができる。

【0015】

製剤中のミルタザピンの含有量は、製剤の全量に対して、0.1重量%以上、1重量%以上、又は5重量%以上とすることができます。また、50重量%以下、40重量%以下、又は30重量%以下とすることができます。

10

20

30

40

50

錠剤の場合のミルタザピンの含有量は、1錠当たり、1mg以上、3.75mg以上、5mg以上、7.5mg以上、10mg以上、又は15mg以上とすることができます。また、4.5mg以下、4.0mg以下、3.5mg以下、又は3.0mg以下とすることができます。

【0016】

光遮蔽剤

黄色三二酸化鉄、酸化チタンは、例えば、粉体のものを使用することができます。

光遮蔽剤として黄色三二酸化鉄を含む場合、その含有量は、製剤の全量に対して、0.005重量%以上、0.01重量%以上、0.03重量%以上、又は0.05重量%以上とすることができます。この範囲であれば、製剤の変色やミルタザピン類縁物質の生成を十分に抑制できる。また、1重量%以下、0.5重量%以下、0.3重量%以下、又は0.1重量%以下とすることができます。この範囲であれば、鉄臭が抑えられて服用感が良好になり、また、製剤の赤着色が目立たない。

光遮蔽剤として酸化チタンを含む場合、その含有量は、製剤の全量に対して、0.001重量%以上、0.005重量%以上、又は0.01重量%以上とすることができます。この範囲であれば、製剤の変色やミルタザピン類縁物質の生成を十分に抑制できる。また、1重量%以下、0.5重量%以下、0.1重量%以下、0.05重量%以下、又は0.03重量%以下とすることができます。この範囲であれば、粉っぽい味が抑えられて服用感が良好になる。

【0017】

剤型

本発明の内服用医薬製剤は固形であればよく、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが挙げられる。本発明の製剤では、ミルタザピンと黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンとが共存していることにより、ミルタザピンが光に対して安定になる。

また、本発明の内服用固形医薬製剤には、消化管から吸収される製剤の他、口腔から吸収される製剤も含まれる。口腔から吸収される製剤として、舌下錠、バッカル錠、トローチ錠などが挙げられる。また、特殊な錠剤として、速崩壊錠（水なしでも服用できる口腔内崩壊錠を含む）、チュアブル錠、徐放性錠なども含まれる。

これらは、ミルタザピンと、黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンとを用いて、当業者が、慣用の方法により調製することができます。

【0018】

錠剤

本発明の製剤が錠剤である場合、黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンは、通常、素錠中に含まれていればよい。

また、ミルタザピンと黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンは、通常、それぞれ、素錠中に均一に含まれていればよい。また、コアシェル型又は層状の素錠の場合は、ミルタザピンと黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンとが別々の部分に含まれていてもよい。

また、素錠には、割線があってもよく、なくてもよい。本発明の製剤は、割線を設けて、割って使用する製剤として好適に利用できる。

【0019】

錠剤は、ミルタザピンと黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタンに加えて、賦形剤を含むことができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖水和物、白糖、マルトース、果糖、ブドウ糖、トレハロース、デキストロースのような糖類；マンニトール（特に、D-マンニトール）、マルチトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、ラクチトールのような糖アルコール；デンプン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプンのようなデンプン類；結晶セルロースのようなセルロース類；デキストリンなどが挙げられる。

賦形剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

賦形剤の含有量は、一般に、製剤の全量に対して、約5~60重量%とすることができます。

10

20

30

40

50

【0020】

また、本発明の製剤は、崩壊剤を含むことができる。崩壊剤としては、例えば、クロスポピドン；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ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、クロ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のようなセルロース類；デンプン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウムのようなデンプン類；デキストリン；ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

崩壊剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

崩壊剤の含有量は、製剤の全量に対して、約2～30重量%とすることができる。

10

【0021】

また、本発明の製剤は、結合剤を含むことができる。結合剤としては、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、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、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウムのようなセルロース類；ポピドン；デンプン；ゼラチン；トラガントゴム；ポリビニルアルコール；ポリビニルエーテルなどが挙げられる。

結合剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

結合剤の含有量は、製剤の全量に対して、約1～10重量%とすることができる。

【0022】

また、本発明の製剤は、滑沢剤を含むことができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸塩（ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムなど）、ステアリン酸塩エステル（フマル酸ステアリルナトリウムなど）、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、酒石酸カリウムナトリウム、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

20

滑沢剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

滑沢剤の含有量は、製剤の全量に対して、約0.1～3重量%とすることができる。

また、外部滑沢法を用いることもできる。

【0023】

錠剤は、その他にも、光沢化剤、着色剤、矯味剤、甘味剤、香料、防腐剤などの内服用固体医薬製剤に一般的に使用される添加剤を適量含むことができる。添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

30

【0024】

口腔内崩壊錠

本発明において、口腔内崩壊錠は、口腔内崩壊錠試験器（富山産業株式会社、ODT-101）を用いて測定した崩壊時間が30秒以内の錠剤をいう。この崩壊時間は、好ましくは25秒以内であり、より好ましくは20秒以内である。

【0025】

例えば上記説明した錠剤の成分の種類や含有量、製造方法を適宜選択することにより、本発明の製剤を口腔内崩壊錠とすることができます。口腔内崩壊錠の製法は種々知られており、当業者が通常の知識により製造することができるが、以下に、その組成や製造方法を例示する。

40

【0026】

賦形剤としては、乳糖水和物、白糖、マンニトール（特に、D-マンニトール）、キシリトール、エリスリトール、部分化デンプン、結晶セルロースが好ましく、マンニトール（特に、D-マンニトール）、結晶セルロースがより好ましい。

賦形剤の含有量は、製剤の全量に対して、約20～90重量%とすることができる。

【0027】

崩壊剤としては、カルメロース、デキストリン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましく、デキストリン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。カルメロースを用いた口腔内崩壊錠の製造については、特開2015-212244号公

50

報に記載されている。

崩壊剤の含有量は、製剤の全量に対して、2重量%以上、5重量%以上、又は10重量%以上とすることができます。この範囲であれば、十分な崩壊性が得られる。また、30重量%以下、20重量%以下、又は15重量%以下とすることができます。この範囲であれば、十分な成形性、錠剤強度が得られ、製造、流通、保存、使用（PTP包装からの取り出しなど）の際の錠剤の破損が抑制される。

【0028】

また、特開2015-17056号公報が教えるように、膨潤率が異なる2種以上の崩壊剤を用いることによっても、口腔内崩壊錠とすることができます。膨潤率は、下記方法により測定される値である。

10

（膨潤率の測定方法）

崩壊剤の5gを秤量し、100ml容量のメスシリンダーに入れ、この高さをAとする。ここに、50mlの水を加えて攪拌し、約2時間放置する。放置後の高さをBとする。膨潤率は、 $[(B - A) / A] \times 100$ で表される。

例えば、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カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン等の高膨潤性崩壊剤の1種又は2種以上と、トウモロコシデンプンのような低膨潤性崩壊剤の1種又は2種以上を組み合わせることができます。

【0029】

結合剤としては、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が好ましく、ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。

20

結合剤の含有量は、製剤の全量に対して、1重量%以上、3重量%以上、又は5重量%以上とすることができます。この範囲であれば、十分な成形性、錠剤強度が得られる。また、10重量%以下、5重量%以下、又は3重量%以下とすることができます。この範囲であれば、十分な崩壊性が得られる。

【0030】

滑沢剤は、打錠時に臼や杵に粉体が付着するのを防止する目的で配合されるが、滑沢効果が強すぎると、成形性が弱くなり、実用的な錠剤硬度を得るために高い打錠圧をかけなければならない。高い圧力で打錠された錠剤は、錠剤の崩壊速度が遅くなる傾向にあるため、できるだけ低い圧力で打錠する必要がある。その点で、少量でも滑沢効果を得ることができるステアリン酸マグネシウムが好ましい。

30

滑沢剤の含有量は、素錠の全量に対して、0.1重量%以上、0.5重量%以上、又は0.8重量%以上とすることができます。この範囲であれば、打錠機への錠剤成分の付着が抑制される。また、2重量%以下、1重量%以下、又は0.5重量%以下とすることができます。この範囲であれば、成形性と崩壊性とを両立させることができます。

【0031】

また、口腔内崩壊錠は、崩壊しやすい分、硬度が低くなり、製造、流通、保存、使用時に、破損しやすい。口腔内崩壊錠の硬度は、2kgf以上、3kgf以上、又は5kgf以上とすることができます。また、8kgf以下、6kgf以下、又は5kgf以下とすることができます。この範囲であれば、実用上十分な成形性、錠剤強度が得られると共に、良好な崩壊性が得られる。

40

本発明において、錠剤の硬度は、錠剤硬度計（富山産業社製、TH-303MP）で測定した値である。

【0032】

口腔内崩壊錠は、造粒された組成物を打錠する方法、又は造粒されていない組成物を直打により打錠する方法の何れによっても製造できる。何れの場合も、ミルタザピン、黄色三二酸化鉄及び/又は酸化チタン、賦形剤、並びに必要に応じてその他の添加剤を混合し、圧縮成型すればよい。

圧縮圧は、300kgf以上、500kgf以上、又は800kgf以上とすることができます。また、1200kgf以下、1000kgf以下、又は700kgf以下とすること

50

とができる。この範囲であれば、実用上十分な成形性、錠剤強度が得られると共に、良好な崩壊性が得られる。

【0033】

散剤・顆粒剤・カプセル剤

散剤は、ミルタザピン、並びに黄色三二酸化鉄及び／又は酸化チタンに、必要に応じて、賦形剤やその他の添加剤（着色剤、矯味剤、甘味剤、香料、防腐剤など）を配合することにより製造することができる。

顆粒剤は、ミルタザピン、黄色三二酸化鉄及び／又は酸化チタン、賦形剤、並びに必要に応じてその他の添加剤（着色剤、矯味剤、甘味剤、香料、防腐剤など）の混合物を、湿式又は乾式で造粒し、乾燥、整粒、篩過のような工程に供して製造することができる。 10

カプセル剤は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような硬カプセル内に顆粒剤や散剤を充填することにより製造することができる。

【0034】

用法・用量

本発明の製剤の用法・用量は、市販品と同様とすることができる。例えば、成人の場合、初期投与量を1日1回15mgとし、その後、1日1回15～30mgを内服すればよい。また、年齢、症状に応じて、1日45mgを超えない範囲で適宜増減すればよい。

【実施例】

【0035】

以下、実施例を挙げて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。 20

(1) 口腔内崩壊錠の製造

実施例1

ミルタザピン1.05kg、D-マンニトール5.7134kg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース2.38kg、及び光遮蔽剤の黄色三二酸化鉄33.6gを混合攪拌機に入れ、5分間混合した。その後、デキストリン245gを含む水溶液を投入して5分間造粒した。造粒品を、棚式乾燥機にいれて乾燥した。造粒乾燥品を、スクリーン径0.8mmで整粒した。整粒品9.422kg、結晶セルロース2.38kgを、容器回転型混合機に入れて、10分間混合した。さらに、ステアリン酸マグネシウム98gを入れて、1分間混合した。混合品をロータリー式打錠機を用いて、打錠圧450kgfで打錠し、錠剤質量170.0mgの錠剤を得た。1錠当たりの各成分含有量を表1に示す。 30

得られた錠剤の硬度を、錠剤破壊強度測定器TH-303MP（富山産業製）を用いて測定した。

【0036】

実施例2～6

実施例1において、各成分量を表1に示すように変えた他は、実施例1と同様にして、口腔内崩壊錠を製造した。

比較例1

実施例1において、各成分量を表1に示すように変えた他は、実施例1と同様にして、光遮蔽剤を含まない口腔内崩壊錠を製造した。 40

【0037】

【表1】

(単位: mg)

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	比較例 1
ミルタザピソ	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
D-マンニトール(マンニットP)	74.41	74.40	74.26	74.02	74.47	74.37	74.50
D-マンニトール (グリニュートールS)	7.60	7.60	7.60	7.60	7.60	7.60	7.60
黄色三二酸化鉄	0.09 (0.035wt%)	0.10 (0.06wt%)	0.24 (0.14wt%)	0.48 (0.28wt%)	—	0.10 (0.06wt%)	—
酸化チタン	—	—	—	—	0.034 (0.02wt%)	0.034 (0.02wt%)	—
低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00
デキストリン	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
結晶セルロース	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00
ステアリン酸マグネシウム	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40
錠剤質量 (mg)	170	170	170	170	170	170	170
Δ YI 12hr (抑制率%)	9.62 (36.7)	5.24 (65.5)	4.16 (72.6)	3.49 (77.0)	6.42 (57.8)	1.29 (91.5)	15.20 (0)
Δ YI 24hr (抑制率%)	8.52 (49.4)	6.24 (62.9)	6.06 (64.1)	2.99 (82.2)	8.63 (48.8)	2.08 (87.6)	16.84 (0)
Δ YI 5D (抑制率%)	8.27 (22.9)	5.60 (47.8)	4.38 (59.1)	2.68 (75.0)	8.32 (22.4)	3.18 (29.7)	10.72 (0)
Δ YI 10D (抑制率%)	8.54 (44.8)	8.24 (46.7)	6.52 (57.9)	3.41 (78.0)	11.22 (27.5)	4.75 (69.3)	15.47 (0)
Δ E 12hr (抑制率%)	5.50 (35.9)	3.20 (62.7)	2.39 (72.1)	2.16 (74.8)	3.89 (54.7)	1.44 (83.2)	8.58 (0)
Δ E 24hr (抑制率%)	4.98 (48.1)	3.75 (60.9)	3.56 (62.9)	1.87 (80.5)	5.07 (47.2)	1.56 (83.8)	9.60 (0)
Δ E 5D (抑制率%)	4.81 (20.5)	3.18 (47.4)	2.45 (59.5)	1.63 (73.1)	4.57 (24.5)	1.85 (69.4)	6.05 (0)
Δ E 10D (抑制率%)	5.02 (44.7)	4.91 (45.9)	3.76 (58.5)	1.97 (78.3)	6.42 (29.2)	2.78 (69.3)	9.07 (0)

【0038】

実施例4-1~4-6

実施例4において、各成分量、打錠圧を表2に示すように変えた他は、実施例4と同様にして、口腔内崩壊錠を製造した。また、得られた錠剤の硬度を、錠剤破壊強度測定器TH-303MP(富山産業製)を用いて測定した。

【0039】

10

20

30

40

【表2】

(単位: mg)

成分	実施例 4-1	実施例 4-2	実施例 4-3	実施例 4-4	実施例 4-5	実施例 4-6
ミルタザ [®] ピン	15.00	15.00	15.00	30.00	30.00	30.00
D-マンニトール(マンニットP)	74.02	74.02	74.02	148.04	148.04	148.04
D-マンニトール (グリニュートールS)	7.60	7.60	7.60	15.20	15.20	15.20
黄色三二酸化鉄	0.48 (0.28wt%)	0.48 (0.28wt%)	0.48 (0.28wt%)	0.96 (0.56wt%)	0.96 (0.56wt%)	0.96 (0.56wt%)
低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	34.00	34.00	34.00	68.00	68.00	68.00
デキストリン	3.50	3.50	3.50	7.00	7.00	7.00
結晶セルロース	34.00	34.00	34.00	68.00	68.00	68.00
ステアリン酸マグネシウム	1.40	1.40	1.40	2.80	2.80	2.80
錠剤質量 (mg)	170	170	170	340	340	340
打錠圧 (kgf)	300	450	650	650	850	1000
錠剤硬度 (kgf)	3.69	5.0	5.9	6.8	7.4	9.1

【0040】

(2) 普通錠の製造実施例7

実施例1において、各成分量を表3に示すように変えた他は、実施例1と同様にして、普通錠の素錠を製造した。

比較例2

実施例1において、各成分量を表3に示すように変えた他は、実施例1と同様にして、光遮蔽剤を含まない普通錠の素錠を製造した。

【0041】

10

20

30

【表3】

(単位: mg)

成分	実施例7	比較例2
ミルタザビン	30.00	30.00
乳糖水和物	96.73	96.85
コーンスターク	15.0	15.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0	6.0
黄色三二酸化鉄	0.12 (0.08wt%)	—
軽質無水ケイ酸	0.75	0.75
ステアリン酸マグネシウム	1.40	1.40
錠剤質量 (mg)	150	150
Δ YI 12hr(抑制率%)	9.67 (67.1)	29.42 (0)
Δ YI 24hr(抑制率%)	12.42 (48.4)	24.07 (0)
Δ YI 5D(抑制率%)	8.40 (56.4)	19.26 (0)
Δ YI 10D(抑制率%)	11.32 (51.5)	23.35 (0)
Δ E 12hr(抑制率%)	5.46 (66.7)	16.40 (0)
Δ E 24hr(抑制率%)	7.25 (81.8)	39.94 (0)
Δ E 5D(抑制率%)	4.79 (80.9)	25.13 (0)
Δ E 10D(抑制率%)	6.69 (77.1)	29.22 (0)

10

20

30

【0042】

黄色三二酸化鉄を配合した実施例1～4、実施例6、実施例4-1～4-6、実施例7の錠剤は、許容できる程度のごく薄い黄白色を呈していた。また、口腔内崩壊錠である実施例1～4、実施例6の錠剤は、服用時に、鉄臭はほとんど感じられなかった。

また、酸化チタンを配合した口腔内崩壊錠である実施例5、6の錠剤は、口中で溶かした際に、粉っぽい味はほとんど感じられなかった。

【0043】

40

(3) 光安定性の評価色差

SPECTROLINE社、SPECTROLINE ENF-260C/Jを用いて、なりゆき室温の下で、実施例1～7、比較例1、2の錠剤に、波長365nmの光を10日間照射した。12時間、24時間、5日間、10日間光照射後の錠剤について、色差測定装置(日本電色工業株式会社、Spectro Color Meter SE2000)を用いて、E(白色校正板と錠剤との間の色差)、YI(白色校正板と錠剤との間の黄色度の差)を測定した。

【0044】

なお、照射光の波長を変えてE、YIを測定した結果、波長が365nmである場

50

合に、錠剤の変色が最も大きかった。従って、波長365 nmの光の照射による変色の抑制効果を評価することにより、微量の着色性不純物質の生成や、現実の製剤の着色や変質を最も精度よく評価することができる。

【0045】

光安定性の評価結果を表1、表3に示す。表1、表3中、「Eの抑制率」及び「YIの抑制率」は、以下の式により計算した値である。

$$E \text{の抑制率} = [(\text{比較例1の } E - \text{実施例1～6の } E) / \text{比較例1の } E] \times 100$$

$$E \text{の抑制率} = [(\text{比較例2の } E - \text{実施例7の } E) / \text{比較例2の } E] \times 100$$

10

$$YI \text{の抑制率} = [(\text{比較例1の } YI - \text{実施例1～6の } YI) / \text{比較例1の } YI] \times 100$$

$$YI \text{の抑制率} = [(\text{比較例2の } YI - \text{実施例7の } YI) / \text{比較例2の } YI] \times 100$$

【0046】

表1、表3から明らかなように、黄色三二酸化鉄、及び酸化チタンは、それぞれ単独で、光照射による錠剤の黄変、特にまだら模様に生じる黄変を著しく抑制した。また、黄色三二酸化鉄と酸化チタンを併用することにより、相乗的に光照射による黄変、特にまだら模様に生じる黄変が抑制された。

【産業上の利用可能性】

20

【0047】

本発明のミルタザピンを含む内服用固形医薬製剤は、フィルムコーティングによらずミルタザピンの光安定性を確保しているため、錠剤に限らず、種々の剤型にすることができる。また、錠剤である場合は、割錠品を保存することができる。さらに、フィルムコーティングが不要であるため、口腔内崩壊錠にすることができる。従って、非常に商品価値が高い製剤である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 61 K 47/26 (2006.01) A 61 K 47/26

(72)発明者 谷口 史恭
兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号 共和薬品工業株式会社リサーチセンター内

(72)発明者 山下 順也
兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号 共和薬品工業株式会社リサーチセンター内

審査官 谷合 正光

(56)参考文献 特表2003-511403 (JP, A)
特開2015-178482 (JP, A)
特開2012-001460 (JP, A)
特表2007-507548 (JP, A)
Palliative Care Research, 2012年, Vol.7, No.1, p.514-517
山田秀雄, 薬剤学I 調剤・製剤, 株式会社 朝倉書店, 1995年 4月15日, 初版第1刷
, pp.65-66, <ISBN:4-254-34052-4>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 55
A 61 K 9 / 20
A 61 K 47 / 02
A 61 K 47 / 12
A 61 K 47 / 26
A 61 P 25 / 24
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)
Caplus / REGISTRY
/ MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)