(19)日本国特許庁(JP)　(12)特 許 公 報(B2)　(11)特許番号
特許第6304751号
(P6304751)
(45)発行日 平成30年4月4日(2018.4.4)　(24)登録日 平成30年3月16日(2018.3.16)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/37	(2006.01)	A61K	31/37
A61K 9/14	(2006.01)	A61K	9/14
A61P 7/02	(2006.01)	A61P	7/02

請求項の数 16　(全 6 頁)

(21)出願番号 特願2014-80540(P2014-80540)
(22)出願日 平成26年3月24日(2014.3.24)
(65)公開番号 特開2015-183001(P2015-183001A)
(43)公開日 平成27年10月22日(2015.10.22)
審査請求日 平成29年3月14日(2017.3.14)

早期審査対象出願

(73)特許権者 398058382
日新製薬株式会社
山形県天童市清池東二丁目３番１号
(74)代理人 100148541
弁理士 大串 寿人
(74)代理人 100144266
弁理士 鈴木 一寿
(74)代理人 100172018
弁理士 佐藤 俊彦
(72)発明者 ▲高▼橋 陽介
山形県天童市清池東二丁目３番１号

審査官 茅根 文子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ワルファリン含有固形製剤及びその製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ワルファリンカリウムを含有し、アセチルサリチル酸を含有せず、水を使用せずに製造された光照射下での不純物の増加が抑制された固形製剤。

【請求項２】

乾式造粒法により製造された、請求項１に記載の固形製剤。

【請求項３】

コーティングにより遮光されていない、請求項１または２に記載の固形製剤。

【請求項４】

細粒剤である請求項１～３のいずれか１項に記載の固形製剤。

【請求項５】

ワルファリンカリウム、賦形剤、結合剤及び滑沢剤を含有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の固形製剤。

【請求項６】

ワルファリンカリウムの含有量が０．０１～５０重量%である、請求項１～５のいずれか1項に記載の固形製剤。

【請求項７】

４００ｌｘの室内散乱光に７日間放置したときの不純物の増加量が、総和として１%以下である、請求項１～６のいずれか１項に記載の固形製剤。

【請求項８】

三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄を含有しない、請求項１～７のいずれか１項に記載の固形製剤。

【請求項９】

ワルファリンカリウムを含有し、アセチルサリチル酸を含有しない固形製剤の製造方法であって、水を使用しないことを特徴とする光照射下での不純物の増加が抑制された固形製剤の製造方法。

【請求項１０】

乾式造粒法により製造されることを特徴とする、請求項９に記載の固形製剤の製造方法。

【請求項１１】

コーティングにより遮光しない、請求項９または１０に記載の固形製剤の製造方法。

【請求項１２】

細粒剤である、請求項９～１１のいずれか１項に記載の固形製剤の製造方法。

【請求項１３】

ワルファリンカリウム、賦形剤、結合剤及び滑沢剤を含有する、請求項９～１２のいずれか１項に記載の固形製剤の製造方法。

【請求項１４】

ワルファリンカリウムの含有量が０．０１～５０重量%である、請求項９～１３のいずれか１項に記載の固形製剤の製造方法。

【請求項１５】

４００ｌｘの室内散乱光に７日間放置したときの不純物の増加量が、総和として１%以下である、請求項９～１４のいずれか１項に記載の固形製剤の製造方法。

【請求項１６】

三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄を含有しない、請求項９～１５のいずれか１項に記載の固形製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、光照射下での不純物の増加が抑制されたワルファリン含有固形製剤に関する。

【背景技術】

【０００２】

ワルファリンは血液凝固阻止に有用な成分であり、１９６２年に錠剤が発売されてから血栓塞栓症の治療及び予防に広く使われている。

【０００３】

ワルファリンは血栓塞栓症を発症した患者が治療及びその再発予防に長期的に服用するものであるが、薬効が非常に強いために、服用する患者の血漿中濃度を測定しながら微調整し、適切な服用量を決定する必要がある。しかしながら、長年に渡り市場には錠剤しか存在せず、医療機関では錠剤を分割または粉砕し、服用量の調整を行わざるを得なかった。そこで当出願人らは、医療機関における服用量の調整を簡便化できるように、２００９年に細粒剤の販売を開始した。

【０００４】

上市されている錠剤や細粒剤には、ワルファリンのカリウム塩であるワルファリンカリウムが使用されている。ワルファリンカリウムを含有する製剤の特性として、光照射下での不純物の増加が公知であるが、特に細粒剤の場合は表面に露出するワルファリンカリウムの面積が錠剤と比較して非常に大きく、光照射下での安定性はより悪いものとなっている。医療機関での細粒剤の分包時や患者がその分包品を保管する際に、光に曝されることでワルファリンカリウムの分解が進むことから、分包時からその保管に至るまで極度の遮光包装を行う必要性が生じている。

【０００５】
　このような状況を改善する試みは多々行われており、例えば「（１）ワルファリンカリウムを含有する核と、（２）三二酸化鉄を含有し、前記核を被覆する被膜とを含む医薬組成物」（特許文献１）が報告されている。しかしながら、顆粒を被覆剤でコーティングする物理的な遮光は複数工程を必要とし、またコーティングは非常に緻密に行う必要があるため、長時間を要するものである。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００６】
【特許文献１】特許第４７８３５７３号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
　前述の事情より、本発明の目的は、ワルファリン含有固形製剤の光照射下での不純物の増加を抑制し、医療機関や患者が保管する際の包装を簡素化することである。また、それと同時に、製剤を製造する工程が複雑且つ長時間を要するものでは実用性が損なわれるため、簡易な製造方法で課題を解決することも本発明の目的である。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
　本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、溶媒を使用しない製造方法を選択することでワルファリンカリウムの光照射下での分解を抑制できることがわかった。すなわち、本発明はワルファリンまたはその塩を含有し、溶媒を使用せずに製造される固形製剤及びその製造方法に関する。
【発明の効果】
【０００９】
　本発明によれば、ワルファリン含有固形製剤の医療機関及び患者の保管条件を簡素化できるものである。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
　本発明は、ワルファリンまたはその塩を含有し、溶媒を使用せずに製造される固形製剤である。その形態は特に限定されることはなく、例えば錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤などが挙げられる。
【００１１】
　本発明に用いられるワルファリンまたはその塩は医薬品として用いられるいずれのものを用いてもよい。また、その含有量は特に限定されることはないが、好ましくは０．０１～５０重量％である。
【００１２】
　本発明の固形製剤は、固形製剤に一般的に用いられる種々の添加剤を含んでもよく、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香料などが挙げられる。
【００１３】
　賦形剤としては、例えば乳糖水和物、無水乳糖、Ｄ－マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウムなどが挙げられる。
【００１４】
　結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール、カルメロースナトリウムなどが挙げられる。
【００１５】
　崩壊剤としては、例えばカルメロース、カルメロースカルシウム、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ナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。
【００１６】

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、タルク、軽質無水ケイ酸、、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

【００１７】

甘味剤としては、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース、タウマチン、サッカリンナトリウムなどが挙げられる。

【００１８】

香料としては、例えばｌ－メントール、レモンオイル、ペパーミントオイルなどが挙げられる。

【００１９】

本発明の固形製剤は溶媒を使用しない製造方法であればいずれを選択してもよく、例えば直接打錠法、乾式造粒法などが挙げられる。また、製造工程も特に限定されることはなく、例えば造粒、整粒、混合、打錠などを行い固形製剤とすることができる。

【００２０】

本発明で得られる固形製剤は、室内散乱光下（約４００ｌｘ）に７日間放置した時の不純物の増加量が、総量として１％以下である。

【実施例１】

【００２１】

ポリ袋にワルファリンカリウム１２．３６ｇ、乳糖水和物５，７６３ｇ、ヒドロキシプロピルセルロース１８０ｇ及びステアリン酸マグネシウム７．５ｇを入れ、１分間混合した。乾式造粒機を使用して混合品をフレークとし、粉砕機で粉砕して細粒剤を得た。

【００２２】

（比較例１）

流動層造粒機に乳糖水和物２９ｋｇを入れ、水８．１ｋｇにワルファリンカリウム約６０ｇ及びヒドロキシプロピルセルロース９００ｇを溶解させたものを噴霧後、乾燥した。得られた造粒物を篩及び粉砕機を用いて整粒後、混合し、細粒剤を得た。

【００２３】

（試験例１）

光照射下での安定性の評価

室内散乱光下（約４００ｌｘ）に細粒剤を７日間放置し、放置前後の不純物の量を確認した。不純物の量を確認する試験は、日本薬局方「ワルファリンカリウム」の純度試験法を基に設定した方法で実施し、不純物の総量を細粒剤中のワルファリンに対する百分率として求めた。

【００２４】

実施例１及び比較例１の試験例１による評価結果を表１に示す。

【００２５】

【表１】

		実施例１	比較例１
細粒剤中のワルファリンに対する不純物の百分率	開始時	0.089%	0.672%
	1日後	0.194% 開始時からの増加量 0.105%	1.241% 開始時からの増加量 0.569%
	3日後	0.290% 開始時からの増加量 0.201%	1.680% 開始時からの増加量 1.008%
	5日後	0.330% 開始時からの増加量 0.241%	1.844% 開始時からの増加量 1.172%
	7日後	0.308% 開始時からの増加量 0.219%	2.514% 開始時からの増加量 1.842%

【００２６】

表１の結果より、比較例１に対して実施例１では不純物の増加が著しく抑制された。本発明の有効性が確認された。

フロントページの続き

(56)参考文献　特表平０５－５０１１０９（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－２６３７９０（ＪＰ，Ａ）
Ceska a Slovenska Farmacie, ２０１２年, Vol. 61, No. 6, pp. 271-275
ワルファリンＫ細粒０．２％「ＮＳ」添付文書, 日新製薬株式会社, ２０１０年, pp. 1-6

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／３３－３３／４４
Ａ６１Ｋ　９／００－　９／７２；４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｐ　７／０２
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＷＰＩＤＳ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）