

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年2月1日(01.02.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/021518 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/485 (2006.01) A61K 47/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 太田 琴恵(OHTA, Kotoe); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/027391

(22) 国際出願日: 2017年7月28日(28.07.2017)

(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 2016-150238 2016年7月29日(29.07.2016) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).

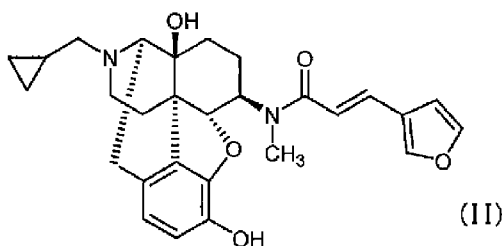
(72) 発明者: 高木 卓 (TAKAKI, Suguru); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 皆神 賢 (MINAKAMI, Satoshi); 〒2488555 神奈

(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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(54) Title: SOLID PREPARATION HAVING IMPROVED LIGHT STABILITY

(54) 発明の名称: 光安定性の向上した固形製剤



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a solid preparation which contains a 4,5-epoxymorphinan derivative or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof, and which is stable against light without requiring a light-shielding coating. Provided by the present invention is a solid preparation that contains an active ingredient comprising a 4,5-epoxymorphinan derivative represented by formula (II) or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof, and at least one type of stabilizing agent selected from the group consisting of n-propyl gallate, sodium bisulfite, dibutylhydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, tocopherol, and D-isoascorbic acid, wherein: the weight of the active ingredient accounts for 0.00001-0.01 wt% of the weight of the solid preparation; and the weight of the stabilizing agent accounts for 0.005-5 wt% of the weight of the solid preparation.

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本発明は遮光性コーティングを行わなくても光に対して安定な、4，5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を含有する固形製剤を提供することを目的としている。本発明は、以下に代表される4，5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩からなる有効成分と、没食子酸n-プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキソトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール及びD-イソアスコルビン酸からなる群から選択される1種以上の安定化剤と、を含有し、上記有効成分の重量は、固形製剤の重量あたり0.00001～0.01重量%であり、上記安定化剤の重量は、固形製剤の重量あたり0.005～5重量%である、固形製剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：光安定性の向上した固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、4，5－エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を含有する固形製剤の光安定性が向上された固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 顕著な止痒効果を有する化合物として知られているナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩は、熱、光、酸素等に対して化学的に不安定であることから、従来から化学的安定性を向上する方法が開発されている。

[0003] 具体的には、特定の酸化防止剤、シネルギスト、糖類又は界面活性剤から選ばれる物質を添加する方法や、チオ硫酸ナトリウム、糖若しくは糖アルコール類及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加する方法が報告されている（特許文献1及び2）。

[0004] 特許文献1に記載の製剤では、特定の酸化防止剤、シネルギスト、糖類又は界面活性剤から選ばれる物質を含有することで、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩の安定性を改善しており、具体的な固形製剤の剤形としては、錠剤、顆粒剤が記載されている。また、特許文献2に記載の固形製剤では、安定化剤としてチオ硫酸ナトリウム、糖若しくは糖アルコール類、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有することで、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩の安定性を改善している。

[0005] また、ソフトカプセル剤中において、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩を安定化させる処方として、ソフトカプセル剤の充填液に中鎖脂肪酸トリグリセリド及び没食子酸プロピルを含有させたカプセル充填組成物や、特定の基剤と抗酸化剤を含むソフトカプセル製剤が報告されて

いる（特許文献3及び4）。

[0006] 具体的には、特許文献3及び4に記載のソフトカプセル剤では、安定化剤として没食子酸プロピル等の抗酸化剤を含有することで、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩の安定性を改善している。

[0007] また、特許文献5に記載の口腔内崩壊錠は、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩を含む口腔内崩壊錠に、ポリビニルアルコール系樹脂と特定の糖類からなる遮光剤を含むコーティングを施すことで優れた光安定性を確保している。

[0008] 一方、固形製剤中において、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩を含む光に不安定な薬物の光安定性を向上する処方として、ポリビニルアルコール系樹脂と特定の糖類を含有する遮光性のコーティング剤が報告されている（特許文献5）。

[0009] 加えて、光に不安定な薬物の製剤化に関しては、安定化を図るための方法として種々の方法が知られている。例えば、光に対して不安定なアムロジピンの素錠での光安定性を向上させる方法として、酸化鉄を配合する方法や、保護すべき有効成分と類似の光に対する吸収挙動を有する溶解された物質を添加する方法が報告されている（特許文献6及び7）。

[0010] 特許文献6に記載の製剤は、光に不安定なアムロジピンに対して酸化鉄を配合することで光安定性を向上させる製剤である。特許文献7に記載の光安定化方法では、保護すべき有効成分と類似の光に対する吸収挙動を有する溶解された物質を添加することで、光安定性を向上することが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第99／002158号公報

特許文献2：国際公開第08／133330号公報

特許文献3：特開2015－168630号公報

特許文献4：特開2015－172043号公報

特許文献5：国際公開第10／113841号公報

特許文献6：特開2006-306754号公報

特許文献7：特開昭58-57322号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] しかしながら、特許文献1では、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩の熱や酸化に対する安定性改善についてはデータで示しているが、光に対する安定性の向上については検討がされていなかった。

[0013] 特許文献2でも、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩の熱や酸化に対する安定性改善についてはデータで示しているが、光に対する安定性の向上については検討されておらず、一般的な錠剤の遮光性のコーティングが施されているのみであった。

[0014] 特許文献3及び4では、保存時の熱や酸化に対する安定性についてはデータで示しているが、光に対する安定性の向上については記載も示唆もされていない。

[0015] このように、特許文献1～4に記載のナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩の安定化技術は、製剤の製造時及び／又は長期間保存時の安定化方法であり、光安定性の向上についてはこれまで検討されてこなかった。

[0016] 特許文献5に記載の口腔内崩壊錠では、適正投与のために錠剤を分割した場合に、その分割面に、コーティングされていない面が現れ、この部分から光による分解・変色等の劣化が進行する懸念があり、粉末、顆粒の固形製剤には、十分な光安定性を確保するために多量のコーティングを施す必要があり、製造時及び／又は長期間保存時の安定性の低下や、製造工程が煩雑となることが懸念される。

[0017] 特許文献6に記載の製剤では、酸化分解を抑制する安定化剤として、ブチルヒドロキシアニソール及びジブチルヒドロキシルエンを添加することが記載されているが、これら抗酸化剤はアムロジピンの酸化により生成する分

解物の生成量は抑制するが、変色については全く抑制しないことが記載されている。

[0018] 特許文献7に記載の光安定化方法では、ナルフラフィン又はその薬理的に許容される酸付加塩に関する記載はなく、有効成分によって効果的な光安定化方法は異なっている。

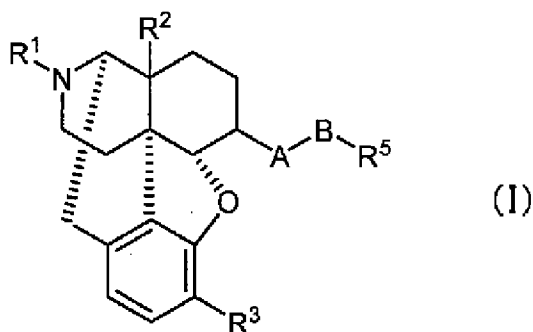
[0019] そこで本発明は、遮光性コーティングを行わなくても光に対して安定な、4, 5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を含有する固形製剤を提供することを目的としている。

課題を解決するための手段

[0020] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意検討を重ねた結果、以下の発明に到達した。すなわち本発明は、下記の(1)～(5)の発明に関するものである。

(1) 下記一般式(1)で示される4, 5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩からなる有効成分と、没食子酸n-プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール及びD-イソアスコルビン酸からなる群から選択される1種以上の安定化剤と、を含有し、上記有効成分の重量は、固形製剤の重量あたり0.00001～0.01重量%であり、上記安定化剤の重量は、固形製剤の重量あたり0.005～5重量%である、固形製剤。

[化1]



[式中、R¹は、シクロプロピルメチル又はアリルを表し、R²は、水素、ヒ

ドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、 R^3 は、水素、ヒドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、 A は、 $-N(R^4)C(=O)-$ 又は $-N(R^4)C(=O)O-$ を表し、 R^4 は、水素又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキルを表し、 B は、炭素数1～3の直鎖状のアルキレン、 $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ を表し、 R^5 は、水素、フェニル、フリル又はチエニルを表すが、上記フェニル、上記フリル及び上記チエニルの水素は、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメチレンジオキシからなる群から選択される1種以上の基で置換されていてもよい。]

(2) 上記安定化剤は、没食子酸 n -プロピルである、(1) 記載の固形製剤。

(3) チオ硫酸ナトリウムを含有する、(1) 又は (2) 記載の固形製剤。

(4) 黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄又は黒酸化鉄を含有する、(1) ～ (3) のいずれか記載の固形製剤。

(5) 糖質を含有する、(1) ～ (4) のいずれか記載の固形製剤。

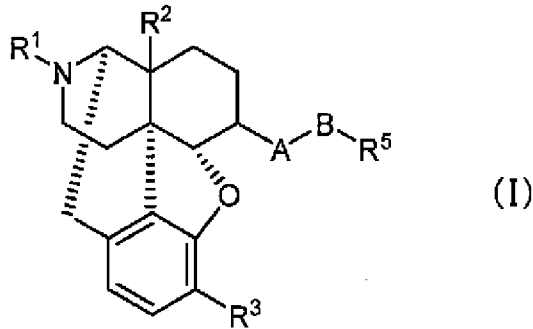
(6) 錠剤、顆粒剤、細粒剤、硬カプセル剤、ドライシロップ剤、散剤、丸剤及びトローチ剤からなる群から選択される剤形である、(1) ～ (5) のいずれか記載の固形製剤。

また、本発明は、下記の (7) ～ (11) の発明に関するものである。

(7) 下記一般式 (1) で示される 4, 5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩からなる有効成分と、糖質と、没食子酸 n -プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール及び D -イソアスコルビン酸からなる群から選択される1種以上の安定化剤と、を含有し、上記有効成分の重量は、固形製剤の重量あたり 0.00001～0.01重量%であり、上記安定化剤の重量は、固形製剤の重量あたり 0.005～5重量%である、

固形製剤。

[化2]



[式中、 R^1 は、シクロプロピルメチル又はアリルを表し、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、 R^3 は、水素、ヒドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、 A は、 $-N(R^4)C(=O)-$ 又は $-N(R^4)C(=O)O-$ を表し、 R^4 は、水素又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキルを表し、 B は、炭素数1～3の直鎖状のアルキレン、 $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ を表し、 R^5 は、水素、フェニル、フリル又はチエニルを表すが、上記フェニル、上記フリル及び上記チエニルの水素は、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメチレンジオキシからなる群から選択される1種以上の基で置換されていてもよい。]

(8) 上記安定化剤は、没食子酸 n -プロピルである、(7) 記載の固形製剤。

(9) チオ硫酸ナトリウムを含有する、(7) 又は (8) 記載の固形製剤。

(10) 黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄又は黒酸化鉄を含有する、(7)～(9) のいずれか記載の固形製剤。

(11) 錠剤、顆粒剤、細粒剤、硬カプセル剤、ドライシロップ剤、散剤、丸剤及びトローチ剤からなる群から選択される剤形である、(7)～(10) のいずれか記載の固形製剤。

発明の効果

[0021] 本発明によれば、4, 5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を含有する固形製剤の光安定性が向上され、医薬品としての有用性を高めることができる。

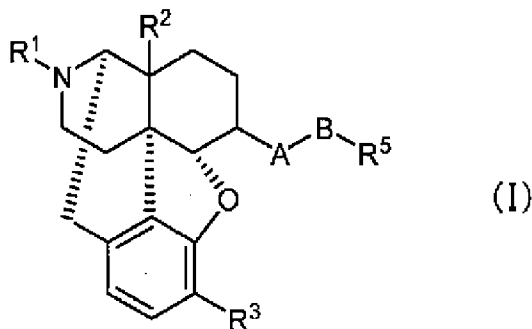
発明を実施するための形態

[0022] 以下、本発明を実施するための実施形態について説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。また、特に明記することがない限り、「%」は「重量%」を表す。

[0023] 本発明における固形製剤は、固形となるように製剤化された有効成分を含有する医薬品のことであり、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊性錠剤及びミニタブレットを含む）、硬カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、ドライシロップ剤、丸剤、トローチ剤又はフィルム製剤が挙げられる。特に、口腔内崩壊性錠剤に本発明に用いた場合、遮光性の錠剤コーティング膜を形成することなく光安定性を確保できるため、口腔内での速やかな崩壊を達成でき好ましい。また、顆粒剤、細粒剤、散剤、ドライシロップ剤及びフィルム製剤に本発明を用いた場合、粉末状の固形性剤の外表面に均一な遮光剤を含むコーティング膜を形成する煩雑な工程を省略しながら光安定性を確保できるため好ましい。

[0024] 本発明の有効成分とは、下記の一般式（I）で示される4, 5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩である。

[化3]

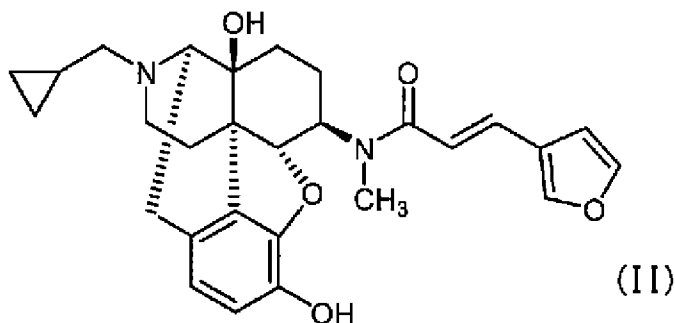


[式中、R¹は、シクロプロピルメチル又はアリルを表し、R²は、水素、ヒ

ドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、 R^3 は、水素、ヒドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、 A は、 $-N(R^4)C(=O)-$ 又は $-N(R^4)C(=O)O-$ を表し、 R^4 は、水素又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキルを表し、 B は、炭素数1～3の直鎖状のアルキレン、 $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ を表し、 R^5 は、水素、フェニル、フリル又はチエニルを表すが、上記フェニル、上記フリル及び上記チエニルの水素は、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメチレンジオキシからなる群から選択される1種以上の基で置換されていてもよい。]

[0025] 上記一般式(1)で表される4, 5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される塩として特に好ましいのは、下記の一般式(II)で示される化合物である、17-(シクロプロピルメチル)-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン(以下、「ナルフラフィン」と呼ぶ。)の塩酸塩である。

[化4]



[0026] 薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カル

ボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩が好ましく、市販されている塩酸塩が最も好ましい。

[0027] 本発明の有効成分である上記一般式(1)で示される4,5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩の重量は、固形製剤の重量あたり0.00001~0.01重量%であることが好ましく、0.00005~0.01重量%であることがより好ましく、0.00025~0.01重量%であることがさらにより好ましい。有効成分が0.01重量%より多い場合、安定化剤を用いずとも光に対して十分な安定性を有する固形製剤が得られる。有効成分が0.00001重量%未満の場合、治療効果を得るための製剤の服用量が多くなってしまふ。

[0028] 有効成分の重量%の範囲は、固形製剤の重量によって変動するが、典型的には固形製剤の1日投与量中に有効成分を0.01 μ g~50 μ g含有する範囲である。

[0029] 本発明に用いる安定化剤は、没食子酸n-プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール、D-イソアスコルビン酸からなる群から選択される1種以上の安定化剤であり、没食子酸n-プロピル及び/又はトコフェロールであることが好ましく、没食子酸n-プロピルであることがより好ましい。

[0030] 安定化剤は、一般的に市販されているものを用いればよい。没食子酸n-プロピルは、没食子酸プロピル、没食子酸プロピルエステル、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸プロピルエステル等の名称で市販されている。ジブチルヒドロキシルエンは、BHT、2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシルエン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール等の名称で市販されている。ブチルヒドロキシアニソールは、BHA、3-t-ブチル-4-ヒド

ロキシアニソール、tert-ブチル-4-メトキシフェノール等の名称で市販されている。トコフェロールはd l- α -トコフェロール、d- α -トコフェロール、d- δ トコフェロール、ビタミンE等の名称で市販されている。

- [0031] 本発明に用いる安定化剤の重量は、固形製剤の重量あたり0.005~5重量%であり、好ましくは0.005~1重量%である。安定化剤が固形製剤の重量あたり0.005重量%未満では、光安定化効果が十分に得られない。5重量%超過では、安全性が確認されている一日の最大使用量を超えるため好ましくない。
- [0032] 本発明の固形製剤は、さらに糖質を含んでいることが好ましい。糖質としては、糖類又は糖アルコール類が挙げられ、一般的に市販されているものを用いればよい。例えばバレイショデンプン、白糖、乳糖、マンニトール、エリスリトール、マルトース、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、キシリトール、ラクチトール及びブドウ糖が挙げられ、好ましくは乳糖、エリスリトール及びマンニトールである。糖質を用いることで、糖質の甘味性から服用性が改善されるだけでなく、上記一般式(1)で示される4,5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩の保存安定性を向上させることができる。
- [0033] 本発明の固形製剤は、製造時及び/又は長期間保存時の有効成分の分解を抑制するために、更に抗酸化剤を添加することができる。このような抗酸化剤としては、チオ硫酸ナトリウムが挙げられる。
- [0034] 本発明の固形製剤は、上述の成分のほか、一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を含んでも良い。このような添加剤として、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、流動化剤、矯味剤、香料、着色剤及び甘味剤等が挙げられる。
- [0035] 崩壊剤としては、例えば、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

- [0036] 結合剤としては、例えば、ゼラチン、プルラン、カラギーナン、キサントガン gum、タマリンド gum、ペクチン、アルギン酸ナトリウム及びアラビア gum 等の水溶性多糖類、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及びメチルセルロース等のセルロース類、アルファー化デンプン及びデンプン糊等のデンプン類並びにポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー及びポリビニルアルコール等の合成高分子類等が挙げられる。
- [0037] 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、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、酒石酸カリウムナトリウム、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、硬化油及び硬化なたね油等が挙げられる。
- [0038] コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースナトリウム及びポリビニルアルコール等が挙げられる。
- [0039] 流動化剤としては、例えば、タルク、含水二酸化ケイ素又は軽質無水ケイ酸等が挙げられる。
- [0040] 矯味剤としては、例えば、グルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム又はメントール等が挙げられる。
- [0041] 香料としては、例えば、オレンジ、バニラ、ストロベリー又はヨーグルト風味の香料及びメントール等が挙げられる。
- [0042] 着色剤としては、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、タルク、食用赤色 3 号、食用黄色 5 号及び食用青色 1 号等の食用色素並びにリボフラビン等が挙げられる。
- [0043] 甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、サッカリン、グリチルリチン酸二カリウム及びステビア等が挙げられる。
- [0044] 本発明の固形製剤の製造方法は、有効成分を水若しくは薬理学的に許容さ

れる溶媒に溶解又は懸濁し、得られた液体（溶液又は懸濁液）を糖質に対して添加する工程を含む、湿式造粒法により製造することができる。また安定化剤の添加は任意の工程において行うことができ、固体又は液体状態で添加することができる。

[0045] 安定化剤を固体として添加する方法に限定はないが、例えば、市販の安定化剤を必要に応じて粉碎処理等して混合する方法又は水若しくはエタノール、メタノール等のアルコール類又はこれらの混合溶液に懸濁した安定化剤を添加する方法等が挙げられる。

[0046] 安定化剤を液体として添加する方法に限定はないが、例えば、安定化剤を有効成分と共に水若しくは薬理的に許容される溶媒に溶解して糖質に添加する方法又は有効成分を糖質に添加して適宜造粒若しくは整粒する工程のした後、安定化剤を添加する方法が挙げられる。また、糖質を添加するは、有効成分を添加する上記工程で全量を用いてもよいし、また、一部のみを用いて後の工程で残りの糖質を添加してもよい。

[0047] 湿式造粒には、一般的に使用される装置が用いられ、例えば、流動層造粒機、転動流動層造粒機、攪拌造粒機、円筒押出造粒機又は湿式押出造粒機等が挙げられる。有効成分を溶解又は懸濁するための溶媒として水を用いた場合、噴霧しながら乾燥できる流動層造粒機又は転動流動層造粒機が好適である。また、有効成分の溶解又は懸濁溶媒として、例えばエタノール等の揮発性溶媒を用いた場合、流動層造粒機、転動流動層造粒機又は攪拌造粒機が好適である。

[0048] 安定化剤を固体として添加する場合には、一般的に使用される混合装置が用いられ、例えばV型混合機、リボン混合機又はエアブレンダー等が挙げられる。

[0049] また、着色剤として、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄又は黒酸化鉄を固形製剤に含有させることにより、固形製剤中の光安定性を更に向上させることができる。着色剤の添加方法に限定は無いが、粉末又は水若しくは薬理的に許容される溶媒に懸濁して添加することができる。

[0050] 固形製剤が錠剤の場合には、圧縮成型は、一般的に使用される装置が用いられ、例えば単発式打錠機、ロータリー式打錠機等が挙げられる。打錠の際の成型圧力は、取り扱い上問題とならない程度の錠剤硬度を有していればよく、特に制限はない。

[0051] 本発明の固形製剤は、有効成分の光安定が向上しているため、調剤時や服薬時の取り扱いが容易となる。本発明において、安定性が向上したとは、国際公開第16/052617号に記載されるように製剤中の上記一般式(1)で示される4,5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の残存率が90%以上で維持されることを意味する。本発明の固形製剤は、固形製剤が包装されていない状態で、温度25℃、相対湿度51%RH条件下で白色蛍光灯(照度2000lux)環境での取り扱いにおいて、少なくとも24時間後(総照度として4.8万lux・hr)の有効成分の残存率が90%以上であり、より好ましくは300時間後(総照度として60万lux・hr)の有効成分が90%以上である。

実施例

[0052] 以下、本発明の優れた効果を明らかにするために、実施例を用いて説明するが、本発明はこれにより制限されるものではない。

[0053] (比較例1)

マンニトール(ロケットジャパン株式会社製、ペアリトール200SD(登録商標))88.8975重量部(以下「部」と略記する。以下、特に断らない場合には同様とする。)を流動層造粒機(株式会社パウレック製、LAB-1)に投入し、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部の水溶液を噴霧して造粒顆粒を製造した。次に、造粒顆粒に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学工業株式会社製、LH-11)10部及びステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社製)1部を混合して、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒を、打錠機(株式会社菊水製作所製、Correct19)を用いて99.9mgの7mmφ錠剤とした。

[0054] (実施例1)

マンニトール（ロケットジャパン株式会社製、ペアリトール200SD（登録商標））88.8975部）を流動層造粒機（株式会社パウレック製、LAB-1）に投入し、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部の水溶液を噴霧して製造した造粒顆粒に、没食子酸n-プロピル（和光純薬工業株式会社製、和光一級）0.1部のエタノール溶液を添加して乳鉢で攪拌した。熱風乾燥機に40℃、16時間乾燥した後、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒を、打錠機を用いて100mgのφ7mm錠剤とした。

[0055]（実施例2）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部の代わりにd l- α -トコフェロール（関東化学株式会社製、鹿特級）0.1部を用いたこと以外は実施例1と同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0056]（実施例3）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部の代わりに3-t-ブチル-4-ヒドロキシアニソール（BHA）（ナカライテスク株式会社製、EXTRA PURE）0.1部を用いたこと以外は実施例1と同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0057]（実施例4）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部の代わりに2,6-ジ-t-ブチル-p-クレゾール（BHT）（ナカライテスク株式会社製、EXTRA PURE REAGENT）0.1部を用いたこと以外は同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0058]（実施例5）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液の代わりにD-イソアスコルビン酸（ナカライテスク株式会社製、GUARANTEED REAGENT）0.1部の水溶液を用いたこと以外は実施例1と同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0059]（実施例6）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液の代わりに亜硫酸ナトリウム（和光純薬工業株式会社製、特級）0.1部の水溶液を用いたこと以外は実施例1と同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0060]（比較例2）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液の代わりにチオ硫酸ナトリウム・5水和物（国産化学株式会社製、特級）0.1部の水溶液を用いたこと以外は実施例1と同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0061]（比較例3）

実施例1の没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液の代わりに亜硫酸水素ナトリウム（和光純薬工業株式会社製、特級）0.1部の水溶液を用いたこと以外は実施例1と同様の手順で100mgのφ7mm錠剤を得た。

[0062]（試験例1；錠剤の光安定性試験）

実施例1～6及び比較例1～3の錠剤をガラスシャーレ上に重ならないように広げ、白色蛍光灯（照度2000lux）環境下、総照度として4.8万lux・hr及び総照度として60万lux・hr後の錠剤を取り出した。また、実施例1及び比較例1の錠剤を広げたガラスシャーレをアルミ箔で覆い（遮光保存）、総照度として4.8万lux・hr照射後に取り出し、以下のHPLC分析により有効成分の残存率を算出した。

<前処理条件>

錠剤に25mMリン酸緩衝液／メタノール＝40／60（v／v）溶液を加えて崩壊、攪拌した後、遠心分離し上澄みをHPLCサンプルとした。

<HPLC条件>

移動相　　：　25mMリン酸緩衝液（pH7.0）／アセトニトリル＝60／40（v／v）

カラム　　：　“Capcellpak（登録商標）” MGII（株式会社資生堂製、サイズ：3.0×150mm）

カラム温度 : 40℃
 検出波長 : 280nm
 注入量 : 100μL

[0063] 光照射後の残存率は以下の式1より算出した。

$$\text{残存率(\%)} = \frac{\text{光照射後のサンプルのHPLCにおける有効成分のピーク面積値}}{\text{光照射前のサンプルのHPLCにおける有効成分のピーク面積値}} \times 100 \quad \dots \text{式1}$$

[0064] 実施例1～6及び比較例1～3の錠剤中の成分及び固形製剤の重量あたりの各成分の重量%と、HPLCの結果として得られた、光照射後の有効成分の残存率を表1に示す。

[0065] [表1]

【表1】

		比較例1	比較例2	比較例3	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
		錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
有効成分	ナルフラフィン塩酸塩	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025
糖質	マンニトール	88.9865	88.8975	88.8975	88.8975	88.8975	88.8975	88.8975	88.8975	88.8975
安定化剤	チオ硫酸ナトリウム		0.1							
	亜硫酸水素ナトリウム			0.1						
	没食子酸プロピル				0.1					
	トコフェロール					0.1				
	BHA						0.1			
	BHT							0.1		
	イソアスコルビン酸 亜硫酸ナトリウム								0.1	0.1
崩壊剤	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10	10	10	10	10	10	10	10	
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1	1	1	
	合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	4.8万lux・hr照射後 残存率(%)	79.8	87.6	87.4	99.6	95.7	94.2	91.4	92.3	90.5
	60万lux・hr照射後 残存率(%)	27.7	27.7	45.3	90.8	76.4	61.1	44.1	71.2	56.4

[0066] 表1に示されるように、特定の安定化剤を添加した実施例1～6の錠剤は、総照度として4.8万lux・hrにおける有効成分の残存率が、90%以上と高く、光安定性が向上することが示された。さらに、安定化剤として没食子酸n-プロピルを添加した実施例1に関しては、総照度として60万lux・hrにおいても、極めて高い有効成分の残存率を維持することが示された。また、遮光保存の残存率は、実施例1に関しては99.4%、比較例1に関しては102.1%であり、温度及び湿度条件により残存率は低下

しないことが示された。

[0067] (比較例 4)

マンニトール 88.5 部を流動層造粒機に投入し、ナルフラフィン塩酸塩 0.0025 部の水溶液を噴霧して造粒顆粒を製造した。次に、造粒顆粒に没食子酸 n-プロピル 0.001 部のエタノール溶液を添加して乳鉢で攪拌した。熱風乾燥機に 40℃、6 時間乾燥した後、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 10 部及びステアリン酸マグネシウム 1 部を混合して、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒を、打錠機を用いて 99.5 mg の 7 mm φ 錠剤とした。

[0068] (実施例 7)

比較例 4 の造粒顆粒に、没食子酸 n-プロピル 0.001 部の代わりに没食子酸 n-プロピル 0.005 部のエタノール溶液を添加したこと以外は比較例 4 と同様の手順で 99.5 mg の φ 7 mm 錠剤を得た。

[0069] (実施例 8)

比較例 4 の造粒顆粒に、没食子酸 n-プロピル 0.001 部の代わりに没食子酸 n-プロピル 0.01 部のエタノール溶液を添加したこと以外は比較例 4 と同様の手順で 99.5 mg の φ 7 mm 錠剤を得た。

[0070] (実施例 9)

比較例 4 の造粒顆粒に、没食子酸 n-プロピル 0.001 部の代わりに没食子酸 n-プロピル 0.1 部のエタノール溶液を添加したこと以外は比較例 4 と同様の手順で 99.6 mg の φ 7 mm 錠剤を得た。

[0071] (実施例 10)

比較例 4 の造粒顆粒に、没食子酸 n-プロピル 0.001 部の代わりに没食子酸 n-プロピル 1.0 部のエタノール溶液を添加したこと以外は比較例 4 と同様の手順で 100.5 mg の φ 7 mm 錠剤を得た。

[0072] (実施例 11)

比較例 4 の造粒顆粒に、没食子酸 n-プロピル 0.001 部の代わりに没食子酸 n-プロピル 5 部のエタノール溶液を添加したこと以外は比較例 4 と

同様の手順で104.5mgのφ7mm錠剤を得た。

[0073] 比較例4及び実施例7～11の錠剤について、試験例1に示される光安定性試験を実施した。比較例1及び4並びに実施例7～11の錠剤中の成分及び固形製剤の重量あたりの各成分の重量%と、HPLCの結果として得られた、光照射後の有効成分の残存率を表2に示す。

[0074] [表2]

【表2】

		比較例1	比較例4	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
		錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
有効成分	ナルフラフィン塩酸塩	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0024
糖質	マンニトール	88.9865	88.9447	88.9447	88.9447	88.8554	88.0597	84.6890
安定化剤	没食子酸プロピル	-	0.001	0.005	0.01	0.1	1.0	4.8
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10	10	10	10	10	10	10
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1	1
合計		100	100	100	100	100	100	100
4.8万lux・hr照射後 残存率(%)		79.8	89.7	96.4	96.4	97.3	99.0	98.2

[0075] 表2に示されるように、安定化剤の添加量が0.001%（比較例4）では光に対して十分な安定化効果が認められないのに対して、0.005～5%（実施例7～実施例11）の範囲では光安定性が著しく向上した固形製剤が得られることが示された。

[0076] (実施例12)

比較例4の造粒顆粒に、没食子酸n-プロピル1.0部を添加して混合した後、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒を、打錠機を用いて100.5mgの7mmφ錠剤とした。

[0077] (実施例13)

マンニトール88.5部を流動層造粒機に投入し、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部及び没食子酸n-プロピル0.1部の2種を溶解した30%エタノール水溶液を噴霧して造粒顆粒を製造した。

[0078] (実施例14)

実施例13で得られた造粒顆粒に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部、ステアリン酸マグネシウム1部を混合して、打錠用顆粒を得た。

打錠用顆粒を、打錠機を用いて99.5mgの7mmφ錠剤とした。

[0079] (実施例15)

マンニトール88.5部を流動層造粒機に投入し、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部及びチオ硫酸ナトリウム・5水和物0.1部の2種を溶解した水溶液を噴霧して造粒顆粒を製造した。次に、造粒顆粒に没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液を添加して乳鉢で攪拌した。熱風乾燥機に40℃、6時間乾燥した後、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒を、打錠機を用いて99.7mgの7mmφ錠剤とした。

[0080] (実施例16)

実施例15の造粒顆粒に、没食子酸n-プロピル0.1部の代わりに没食子酸n-プロピル0.5部のエタノール溶液を添加したこと以外は実施例15と同様の手順で100.1mgのφ7mm錠剤を得た。

[0081] (実施例17)

実施例15の造粒顆粒に、没食子酸n-プロピル0.1部の代わりに没食子酸n-プロピル1部のエタノール溶液を添加したこと以外は実施例15と同様の手順で100.6mgのφ7mm錠剤を得た。

[0082] (実施例18)

マンニトール88.5部を流動層造粒機に投入し、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部、チオ硫酸ナトリウム・5水和物0.1部及び没食子酸n-プロピル0.1部の3種を溶解したエタノール30%水溶液を噴霧して造粒顆粒を製造した。

[0083] (実施例19)

実施例18の造粒顆粒に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部及びステアリン酸マグネシウム1部を混合して、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒を、打錠機を用いて99.7mgの7mmφ錠剤とした。

[0084] (試験例2；製造時の有効成分に対する主要分解物Aの生成比率確認試験)

実施例13及び18の造粒顆粒を更に30分間の通気乾燥した粉末中の有

効成分に対する主要分解物 A の生成比率を、以下の H P L C 分析により算出した。

<前処理条件>

粉末にメタノールを加えて、攪拌した後、遠心分離し上澄みを採取した。採取した溶液をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した後、移動層 A で再溶解して H P L C サンプルとした。

<H P L C 条件>

移動相 A : 50 mM リン酸二水素ナトリウム溶液 / アセトニトリル
= 95 / 5 (v / v)

移動相 B : 50 mM リン酸二水素ナトリウム溶液 / アセトニトリル
= 60 / 40 (v / v)

カラム : YMC - P a c k ODS - AM (YMC 製、サイズ :
4. × 250 mm)

カラム温度 : 40 °C

検出波長 : 280 nm

流速 : 1.0 ml / min

[0085] 主要分解物 A の生成比率は以下の式 2 より算出した。

生成比率 (%) = サンプルの H P L C における主要分解物 A のピーク面積値 / サンプルの有効成分のピーク面積値 × 100 . . . 式 2

[0086] 実施例 13 及び 18 の造粒顆粒の、製造直後の主要分解物 A の生成比率を表 3 に示す。

[0087]

[表3]

【表3】

		実施例13	実施例18
		粉末	粉末
有効成分	ナルフラフィン塩酸塩	0.0028	0.0028
糖質	マンニトール	99.8843	99.7717
安定化剤	没食子酸プロピル	0.11	0.11
抗酸化剤	チオ硫酸ナトリウム	-	0.11
合計		100	100
通気乾燥後の 主要分解物Aの生成比率(%)		1.24	0.38

[0088] 表3に示されるように、抗酸化剤のチオ硫酸ナトリウムを更に添加した実施例18は、実施例13と比較して製造時の主要分解物の生成比率を顕著に抑制することが示された。

[0089] 実施例12、実施例14～17及び実施例19の錠剤について、試験例1に示される光安定性試験を実施した。実施例12、実施例14～17及び実施例19の錠剤中の成分及び固形製剤の重量あたりの各成分の重量%と、HPLCの結果として得られた、光照射後の有効成分の残存率を、表4に示す。

[0090] [表4]

【表4】

		実施例12	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例19
		錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
有効成分	ナルフラフィン塩酸塩	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025
糖質	マンニトール	88.0597	88.9447	88.7663	88.4116	87.9722	88.7663
安定化剤	没食子酸プロピル	1.0	0.1	0.1	0.5	1.0	0.1
抗酸化剤	チオ硫酸ナトリウム	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1
崩壊剤	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10	10	10	10	10	10
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1
合計		100	100	100	100	100	100
4.8万lux照射後残存率(%)		97.3	98.3	97.7	99.6	100.4	102.7

[0091] 表4に示されるように、安定化剤は粉末として添加した場合においても優れた光安定化効果が示された（実施例12）。また、有効成分と同時に噴霧した場合においても光安定性が向上することが示された（実施例14）。更に、抗酸化剤のチオ硫酸ナトリウムと併用しても、光安定化効果は維持され

、安定化剤及びチオ硫酸ナトリウムの添加方法によらず優れた安定化効果が示された。

[0092] (比較例5)

国際公開第99/002158号記載の顆粒剤を以下の通り製造した。乳糖 (Pharmatose (登録商標) 200M) 68.9部及び結晶セルロース (旭化成ケミカルズ株式会社製、セオラス (登録商標) PH-101) 31部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.1部の水溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0093] (比較例6)

国際公開第99/002158号記載の顆粒剤を以下の通り製造した。乳糖 (Pharmatose (登録商標) 200M) 68.8部及び結晶セルロース (旭化成ケミカルズ株式会社製、セオラス (登録商標) PH-101) 31部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.1部及びチオ硫酸ナトリウム0.1部の2種を溶解した水溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0094] (比較例7)

マンニトール99.95部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.05部の水溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0095] (比較例8)

マンニトール99.99部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.01部の水溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0096] (実施例20)

マンニトール99.89部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.01部の水溶液を添加して攪拌した後、没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0097] (実施例 2 1)

マンニトール 88.5 部を流動層造粒機に投入し、ナルフラフィン塩酸塩 0.0025 部、チオ硫酸ナトリウム 0.1 部及び没食子酸 n-プロピル 0.1 部の 3 種を溶解した 30% エタノール水溶液を噴霧して造粒顆粒を製造した。次に、造粒顆粒 44.35 部にマンニトール 455.65 部を添加して、V 型混合機を用いて混合した。

[0098] (試験例 3 ; 粉末の光安定性試験)

比較例 5 ~ 8 並びに実施例 2 0 及び 2 1 の粉末をガラスシャーレ上に薄く広げ、白色蛍光灯 (照度 2000 lux) 環境下、総照度として 4.8 万 lux · hr の粉末を取り出し、以下の HPLC 分析により、光照射後の有効成分の残存率を式 1 と同様の計算式で算出した。

<前処理条件>

粉末に蒸留水を加えて懸濁又は溶解した後、遠心分離し上澄みを HPLC サンプルとした。

<HPLC 条件>

試験例 1 と同一の HPLC 条件で試験した。

[0099] 比較例 5 ~ 8 並びに実施例 2 0 及び 2 1 の粉末について、試験例 2 に示される光安定性試験を実施した。比較例 5 ~ 8 並びに実施例 2 0 及び 2 1 の粉末中の成分及び固形製剤の重量あたりの各成分の重量%と、HPLC の結果として得られた、光照射後の有効成分の残存率を、表 5 に示す。

[0100] [表 5]

【表 5】

		比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	実施例 20	実施例 21
		粉末	粉末	粉末	粉末	粉末	粉末
有効成分	ナルフラフィン塩酸塩	0.1	0.1	0.05	0.01	0.01	0.00025
賦形剤	結晶セルロース	31	31				
糖質	乳糖	68.9000	68.8000				
糖質	マンニトール			99.9500	99.9900	99.8900	99.9798
安定化剤	没食子酸プロピル					0.1	0.01
抗酸化剤	チオ硫酸ナトリウム		0.1				0.01
合計		100	100	100	100	100	100
4.8 万 lux 照射後残存率 (%)		102.9	97.6	93.9	75.4	100.8	95.1

[0101] 表 5 に示されるように、国際公開第 9 9 / 0 0 2 1 5 8 号記載の有効成分

が0.1重量%の固形製剤（比較例5及び比較例6）、及び有効成分が0.05重量%の固形製剤（比較例7）は、安定化剤を添加することなく光安定性が確保され、本課題が特に低含量のナルフラフィンを含有する固形製剤に特有であることが示された。また本発明の効果は、有効成分が0.00025重量%の固形製剤においても示された。

[0102] （比較例9）

特開昭58-57322号記載の光吸収剤であるバニリンを用いた。マンニトール99.8975部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部の水溶液を添加して攪拌した後、バニリン（和光純薬工業株式会社製、和光特級）0.1部のエタノール溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0103] （比較例10）

特開昭58-57322号記載の光吸収剤であるp-アミノ安息香酸（和光純薬工業株式会社製、和光特級）を用いた。マンニトール99.8975部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部の水溶液を添加して攪拌した後、p-アミノ安息香酸0.1部のエタノール溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0104] （実施例22）

マンニトール99.7975部を乳鉢にとり、ナルフラフィン塩酸塩0.0025部の水溶液を添加して攪拌した。三二酸化鉄（HUNTSMAN社製、SICOVIT RED30E172）0.1部を添加し、次に没食子酸n-プロピル0.1部のエタノール溶液を添加して攪拌した。その後、40℃、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0105] （実施例23）

実施例21の造粒顆粒100部を乳鉢にとり、三二酸化鉄0.01部及びエタノール水溶液を添加して攪拌した。その後、12時間乾燥し、造粒顆粒とした。

[0106] 比較例9及び10並びに実施例22及び23の粉末について、試験例2に

示される光安定性試験を実施した。比較例9及び10並びに実施例22及び23の粉末中の成分及び固形製剤の重量あたりの重量%と、HPLCの結果として得られた、光照射後の有効成分の残存率を表6に示す。

[0107] [表6]

【表6】

		比較例9	比較例10	実施例22	実施例23
		粉末	粉末	粉末	粉末
有効成分	ナルフラフィン塩酸塩	0.0025	0.0025	0.0025	0.00025
糖質	マンニトール	99.8975	99.8975	99.7975	99.9698
添加剤	バニリン	0.1			
添加剤	p-アミノ安息香酸		0.1		
安定化剤	没食子酸プロピル			0.1	0.01
抗酸化剤	チオ硫酸ナトリウム				0.01
着色剤	三二酸化鉄			0.1	0.01
合計		100	100	100	100
4.8万lux照射後残存率(%)		79.9	89.2	100.0	100.9

[0108] 表6に示されるように、特開昭58-57322号記載の光吸収剤であるバニリン及びp-アミノ安息香酸では、本願発明の有効成分である上記一般式(1)で表される4,5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の光安定化効果は不十分であり、有効成分により効果的な安定化方法は異なることが示された。また、実施例22に示すように本願発明の安定化剤に加えて、着色剤として三二酸化鉄を含有させることにより、光安定化効果が更に向上することが示された。さらに実施例23に示すように、三二酸化鉄の添加量は、特開2006-306754号公報に記載される、組成物に対する三二酸化鉄の添加率が0.1%と比較して少量となる、固形製剤に対する三二酸化鉄の添加率が0.01%であっても、有効成分の光安定性を向上することが示された。

産業上の利用可能性

[0109] 本発明によれば、4,5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を含有する固形製剤の光安定性が向上され、これまで困難であった錠剤の分割後や粉末状態での取り扱い性を大きく向上することで、調剤リスクの低下、患者の服薬コンプライアンスを改善し、治療効果を向

上させることができる。また、遮光性コーティングを行わなくても光に対して安定なため、製造工程を簡略なものとし、また錠剤の速崩壊性を確保することができる。

請求の範囲

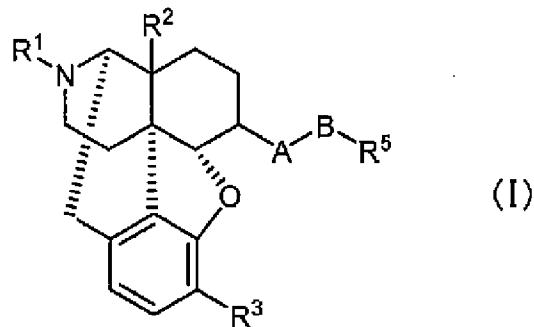
[請求項1]

下記一般式（1）で示される4，5-エポキシモルヒナン誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩からなる有効成分と、没食子酸n-プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール及びD-イソアスコルビン酸からなる群から選択される1種以上の安定化剤と、を含有し、

前記有効成分の重量は、固形製剤の重量あたり0.00001～0.01重量%であり、

前記安定化剤の重量は、固形製剤の重量あたり0.005～5重量%である、固形製剤。

[化1]



[式中、R¹は、シクロプロピルメチル又はアリルを表し、R²は、水素、ヒドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、R³は、水素、ヒドロキシ、アセトキシ又はメトキシを表し、Aは、-N(R⁴)C(=O)-又は-N(R⁴)C(=O)O-を表し、R⁴は、水素又は炭素数1～5の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキルを表し、Bは、炭素数1～3の直鎖状のアルキレン、-CH=CH-又は-C≡C-を表し、R⁵は、水素、フェニル、フリル又はチエニルを表すが、前記フェニル、前記フリル及び前記チエニルの水素は、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シ

アノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメチレンジオキシからなる群から選択される1種以上の基で置換されていてもよい。]

- [請求項2] 前記安定化剤は、没食子酸n-プロピルである、請求項1記載の固形製剤。
- [請求項3] チオ硫酸ナトリウムを含有する、請求項1又は2記載の固形製剤。
- [請求項4] 黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄又は黒酸化鉄を含有する、請求項1～3のいずれか一項記載の固形製剤。
- [請求項5] 糖質を含有する、請求項1～4のいずれか一項記載の固形製剤。
- [請求項6] 錠剤、顆粒剤、細粒剤、硬カプセル剤、ドライシロップ剤、散剤、丸剤及びトローチ剤からなる群から選択される剤形である、請求項1～5のいずれか一項記載の固形製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/027391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/485(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i,
A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i,
A61K47/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i,
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)
A61K31/485, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K47/02, A61K47/08,
A61K47/10, A61K47/22, A61K47/26, A61P17/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-2123 A (Toray Industries, Inc.), 06 January 2005 (06.01.2005), claims 1, 2; paragraphs [0048], [0050] to [0114] & US 2001/0004637 A1 & WO 1999/002158 A1 & EP 948965 A1 claims 1, 2; paragraphs [0039], [0041] to [0073]	1-6
P, X	WO 2016/195057 A1 (Tokai Capsule Co., Ltd.), 08 December 2016 (08.12.2016), paragraphs [0022] to [0034] & TW 201707703 A examples 1 to 4	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 19 October 2017 (19.10.17)	Date of mailing of the international search report 31 October 2017 (31.10.17)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/027391

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K47/26(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/485(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/485, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K47/02, A61K47/08, A61K47/10, A61K47/22, A61K47/26, A61P17/04</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2017年	日本国実用新案登録公報	1996-2017年	日本国登録実用新案公報	1994-2017年	
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2017年											
日本国実用新案登録公報	1996-2017年											
日本国登録実用新案公報	1994-2017年											
<p>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)</p> <p>CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2005-2123 A (東レ株式会社) 2005.01.06, 請求項1、2、段落 [0048]、[0050] - [0114] & US 2001/0004637 A1 & WO 1999/002158 A1 & EP 948965 A1 Claim 1, 2, [0039], [0041]-[0073]</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2016/195057 A1 (東海カプセル株式会社) 2016.12.08, 段落 [0022] - [0034] & TW 201707703 A 実施例1-4</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table>				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 請求項の番号	A	JP 2005-2123 A (東レ株式会社) 2005.01.06, 請求項1、2、段落 [0048]、[0050] - [0114] & US 2001/0004637 A1 & WO 1999/002158 A1 & EP 948965 A1 Claim 1, 2, [0039], [0041]-[0073]	1-6	P, X	WO 2016/195057 A1 (東海カプセル株式会社) 2016.12.08, 段落 [0022] - [0034] & TW 201707703 A 実施例1-4	1-3
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 請求項の番号										
A	JP 2005-2123 A (東レ株式会社) 2005.01.06, 請求項1、2、段落 [0048]、[0050] - [0114] & US 2001/0004637 A1 & WO 1999/002158 A1 & EP 948965 A1 Claim 1, 2, [0039], [0041]-[0073]	1-6										
P, X	WO 2016/195057 A1 (東海カプセル株式会社) 2016.12.08, 段落 [0022] - [0034] & TW 201707703 A 実施例1-4	1-3										
<p>☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p>☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日</p> <p>19.10.2017</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>31.10.2017</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>金子 亜希</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>										
		4C	3956									