

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6575031号
(P6575031)

(45) 発行日 令和1年9月18日(2019.9.18)

(24) 登録日 令和1年8月30日(2019.8.30)

| | |
|--------------|--------------|
| (51) Int.Cl. | F 1 |
| A 61 K 31/47 | (2006.01) |
| A 61 K 47/02 | (2006.01) |
| A 61 K 9/16 | (2006.01) |
| A 61 K 9/28 | (2006.01) |
| A 61 P 11/06 | (2006.01) |
| | A 61 K 31/47 |
| | A 61 K 47/02 |
| | A 61 K 9/16 |
| | A 61 K 9/28 |
| | A 61 P 11/06 |

請求項の数 7 (全 17 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------------|------------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2015-159977 (P2015-159977) | (73) 特許権者 | 000228590 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 |
| (22) 出願日 | 平成27年7月28日(2015.7.28) | (74) 代理人 | 100146259 弁理士 橋本 諭志 |
| (65) 公開番号 | 特開2016-33133 (P2016-33133A) | (74) 代理人 | 100124822 弁理士 千草 新一 |
| (43) 公開日 | 平成28年3月10日(2016.3.10) | (72) 発明者 | 龍野 貴光 埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 |
| 審査請求日 | 平成30年6月20日(2018.6.20) | (72) 発明者 | 佐野 翼 埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2014-153305 (P2014-153305) | | |
| (32) 優先日 | 平成26年7月28日(2014.7.28) | | |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 日本国(JP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】モンテルカストナトリウム製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナトリウムを含有する着色が抑制された造粒物を含む被覆製剤であって、ルチル型酸化チタンを含むコーティング層により被覆されている製剤。

【請求項 2】

実質的に水を用いない湿式造粒法がアルコールを用いた湿式造粒法である請求項1に記載の製剤。

【請求項 3】

アルコールがエタノールである請求項2に記載の製剤。

10

【請求項 4】

前記コーティング層による被覆が、ルチル型酸化チタンを含む水溶液で噴霧することで被覆された優れた光安定化効果を有するものである請求項1~3に記載の製剤。

【請求項 5】

アルコールを用いた湿式造粒法により安定性が向上したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を製造し、得られた造粒物を打錠して錠剤を得、得られた錠剤をルチル型酸化チタンを含むコーティング剤で被覆して被覆製剤を製造する方法。

【請求項 6】

アルコールがエタノールである請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

20

前記コーティング剤で被覆する工程が、ルチル型酸化チタンを含む水溶液で噴霧することを含む請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、保存安定性が向上されたモンテルカストナトリウム製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

(+) - 1 - [[(R) - 3 - [(E) - 2 - (7 - クロロ - 2 - キノリニル) ビニル] - - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェネチル] ベンジル] チオ] メチル] シクロプロパン酢酸のモノナトリウム塩は、モンテルカストナトリウム (Montelukast Sodium) として知られ、ロイコトリエン受容体拮抗作用を有し、気管支喘息治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬として錠剤、チュアブル錠、細粒剤が本邦をはじめとして、世界中で広く使用されている。(非特許文献 1)

欧洲特許第 480717 号 (対応日本特許 第 2501385 号 : 特許文献 1) において、最初にモンテルカストナトリウムが開示された。

WO 95/18107 (対応日本特許 第 3640962 号 : 特許文献 2) にはモンテルカストナトリウムの改良された合成法及び A 型結晶が記載されている。

WO 03/66598 (特許文献 3) には無水の非晶質性モンテルカストナトリウムが記載されている。

特許文献 2 及び 3 には、特許文献 1 に記載のモンテルカストナトリウムは非常に吸湿性の非晶質性モンテルカストナトリウムであることが記載されている。

また、モンテルカストナトリウムは、それ自体、光、熱、酸化剤、水 (湿度) により、不活性不純物であるスルホキシド体を生成し (特許文献 7) 、また紫外光に曝されると光異性化を受け、不活性なシス異性体を生成することが知られている。

一方、現在、市販されているモンテルカストナトリウム製剤、例えばシングレア (登録商標) 錠 10 mg の医薬品インタビューフォーム (非特許文献 1) には、各種条件下での安定性試験結果として、(1) 60 、環境湿度、3 ヶ月、無包装では、類縁物質が増加したこと、(2) 25 、85% RH 、4 週、無包装では、水分が増加し、崩壊時間は延長し、溶出率及び硬度が低下したこと、そして本品は湿度に対し、影響を受けやすいことが確認された旨、記載されており、(3) 更に室温、環境湿度、(白色蛍光灯) 120 万 $1 \times \cdot h r +$ (近紫外蛍光灯) 200 W $\cdot h r / m^2$ 、無包装でも、類縁物質が増加したこと、そして本品は光に対し、影響を受けやすいことが確認された旨、記載されている。

即ち、無包装状態のモンテルカストナトリウム製剤は、湿度、光による影響を受けやすく、従ってシングレア (登録商標) 錠 10 mg の医薬品インタビューフォーム (非特許文献 1) には、錠剤は片面環状ポリオレフィンコポリマーからなる橙色のフィルム及び片面アルミ箔からなる PTP に収納され、さらに PTP シートは外箱に収納され、そして貯法・保存条件として、しゃ光、室温保存、開封後は、湿気を避けて保存する旨、記載されている。

ところで、飲み間違いや飲み忘れなどを防ぐために錠剤やカプセル剤を 1 回服用ごとに 1 つの包装にまとめる 1 包化が高齢者向けに行われている。

しかしながら、湿度、光による影響を受けやすい製剤は 1 包化の障害となっている。

【0003】

かかるモンテルカストナトリウム製剤の安定性向上を目的として、特許文献 4 には、d₉₀ が 250 μm 以下のモンテルカストナトリウム粒子を使用した直打法により保存安定性が向上した被覆錠剤が記載されており、さらに保存安定性試験結果として類縁物質の生成が湿式造粒法に得られた製剤に比べ、抑制された旨の記載がある。

また特許文献 5 には、微結晶セルロースとモンテルカストナトリウムを混合した後、乾式造粒法で得られた保存安定性が向上した被覆錠剤が記載されている。

また特許文献 6 には、ポリビニルアルコール及び膨潤性粘土を含む被覆層を有する保存安定性が向上した被覆錠剤が記載されている。

また特許文献 7 では、微結晶性セルロースは過酸化物を含有する場合があり、これがモンテルカストから対応するスルホキシドへの変換を触媒する可能があると考え、微結晶セルロースを使用しない直打法により得られた保存安定性が向上した被覆錠剤を開示している。またこの文献でも、湿式造粒で得られた製剤は、乾式混合に比べ安定性が低い旨の試験結果を報告している。

さらにまたスルホキシド体の生成を抑制し保存安定性が向上した製剤として、微結晶セルロースとフレーバーを含有する製剤（特許文献 8）や安定化剤を含有する製剤（特許文献 9）が報告されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】特許第 2501385 号

【特許文献 2】特許第 3640962 号

【特許文献 3】WO 03/66598

【特許文献 4】WO 2007/077135

【特許文献 5】US 2014/087059

【特許文献 6】WO 2011/105539

【特許文献 7】特表 2009-526047

20

【特許文献 8】WO 2010/041277

【特許文献 9】中国特許公開 CN102973532A

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】2014 年 4 月改定 シングレア（登録商標）錠 5mg、10mg、チユアブル錠 5mg、細粒 4mg の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】

【0006】

モンテルカストナトリウムは、光、湿度、温度等の影響を受けやすく、市販のモンテルカストナトリウム製剤の取り扱いには、これらの影響に対する配慮が必要であり、また一般的な製造法である湿式造粒法により製造された製剤は、直打法や乾式造粒品に比べ、保存安定性に欠けるとの報告がなされていた。また、本願発明者は、モンテルカストの製剤化を鋭意検討した結果、水を用いて湿式造粒すると黄色に変色して、劣化したかのような印象を与える問題を初めて見出した。

30

本発明の目的は、湿度、光、温度に対する保存安定性が向上したモンテルカストナトリウム製剤を提供することにある。

本発明の目的は、保存時にスルホキシド体の生成が抑制された保存安定性が向上されたモンテルカストナトリウム製剤を提供することにある。

40

本発明の目的は、保存時に類縁物質の生成が抑制された保存安定性が向上されたモンテルカストナトリウム製剤を提供することにある。

本発明の目的は、造粒時の黄色変色が抑制されたモンテルカストナトリウム製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を使用すること、及び / 又はルチル型の酸化チタンを用いてモンテルカストナトリウムを含有する素錠をコーティングすることにより、保存安定性が向上したモンテルカストナトリウム製剤が得られることを見いだし、本発明を完成した。

即ち、本発明は、実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナト

50

リウムを含有する造粒物に関する。

また、本発明は、実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を含有する顆粒剤及びカプセル剤に関する。

また、本発明は、実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を打錠して得られる錠剤及び被覆錠剤に関する。

また、本発明は、アルミ袋入りPTP包装下、40 75%の相対湿度で12週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、0.5%以下である被覆錠剤に関する。

また、本発明は、アルコールを用いた湿式造粒法により安定性が向上したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を製造する方法に関する。

また、本発明はアルコールを用いた湿式造粒法により安定性が向上したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を製造する方法により得られた被覆錠剤に関する。

また、本発明は、実質的に水を用いないで製造され、着色が抑制された造粒物、素錠または被覆製剤に関する。

また、本発明は、酸化チタンを含むコーティング層により被覆されているモンテルカストナトリウムを含む製剤に関する。

また、本発明は、モンテルカストナトリウムを含む造粒物または素錠を含む製剤であって、造粒物または素錠が実質的に水を用いないで製造され、医薬的に許容される期間の貯蔵後、水を用いて湿式造粒することを含む方法で得られた造粒物または素錠に比較し、着色が抑制された造粒物または素錠を含む製剤に関する。

また、本発明は、実質的に水を用いないで湿式造粒することを含む、造粒物、素錠、製剤の着色抑制方法に関する。

また、本発明は、モンテルカストナトリウムを含む製剤の安定化方法であって、酸化チタンを含有するコーティング層で製剤を被覆する工程を含む方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は実施例2記載の光安定性試験における保持時間2.6分の類縁物質量を表す。

【図2】図2は実施例2記載の光安定性試験における保持時間2.9分の類縁物質量を表す。

【図3】図3は実施例2記載の光安定性試験における保持時間5.7分の類縁物質量を表す。

【図4】図4は実施例2記載の光安定性試験における総量の類縁物質量を表す。

【図5】図5は、40 75%RH条件下で6か月保存し、さらに室温で4か月保存した実施例1の素錠（左）と参考例1の素錠（右）の写真を示す。参考例1の素錠の方が黄色に着色している。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明を更に詳細に説明する。

本発明は、

(1)

実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物に関する。

(2)

有機溶媒をモンテルカストナトリウムと添加剤からなる混合物に滴下し、又は噴霧することによる湿式造粒法により製造した上記(1)記載の造粒物に関する。

(3)

有機溶媒中に結合剤を溶解または懸濁させた湿式造粒法により製造した上記(1)記載の造粒物に関する。

(4)

有機溶媒がアルコールである上記(1)～(3)の何れか1項に記載の造粒物に関する

10

20

30

40

50

。

(5)

アルコールがエタノールである上記(4)記載の造粒物に関する。

(6)

エタノールが無水エタノールである上記(5)記載の造粒物に関する。

(7)

結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである上記(3)記載の造粒物に関する。

(8)

造粒物中に結晶セルロースを含有する上記(1)~(7)の何れか1項に記載の造粒物に関する。

10

(9)

モンテルカストナトリウムが非晶質性である上記(1)~(8)の何れか1項に記載の造粒物に関する。

【0010】

(10)

上記(1)~(9)の何れか1項に記載の造粒物を含有する顆粒剤に関する。

(11)

上記(1)~(9)の何れか1項に記載の造粒物を含有するカプセル剤に関する。

(12)

上記(1)~(9)の何れか1項に記載の造粒物を打錠して得られる錠剤に関する。

20

(13)

上記(12)に記載の錠剤にコーティング層が設けられている被覆錠剤に関する。

(14)

コーティング層に酸化チタンが含有されている上記(13)記載の被覆錠剤に関する。

(15)

酸化チタンがルチル型である上記(14)記載の被覆錠剤に関する。

(16)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が20~60%である上記(14)又は(15)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

30

(17)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が30~50%である上記(14)又は(15)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

(18)

コーティング層中に三二酸化鉄及び/又は黄色三二酸化鉄が含有されている上記(13)~(17)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

(19)

アルミ袋入りPTP包装下、40~75%の相対湿度で12週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、0.3%以下である上記(13)~(18)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

40

(20)

アルミ袋入りPTP包装下、40~75%の相対湿度で12週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、0.3%以下である上記(13)~(18)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

(21)

アルミ袋入りPTP包装下、40~75%の相対湿度で12週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、0.2%以下である上記(13)~(18)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

(22)

無包装で、60万lux·hr照射した後におけるスルホキシド体が、0.5%以下である上記(13)~(18)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

50

(23)

無包装で、60万lux・hr照射した後におけるスルホキシド体が、0.35%以下である上記(13)～(18)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

(24)

無包装で、60万lux・hr照射した後におけるスルホキシド体が、0.25%以下である上記(13)～(18)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

【0011】

(25)

アルコールを用いた湿式造粒法により安定性が向上したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を製造する方法。

10

(26)

アルコールをモンテルカストナトリウムと添加剤からなる混合物に滴下し、又は噴霧することによる湿式造粒法により製造する上記(25)記載の方法に関する。

(27)

アルコール中に結合剤を溶解または懸濁させた湿式造粒法により製造する上記(25)記載の方法に関する。

(28)

アルコールがエタノールである上記(25)～(27)の何れか1項に記載の方法に関する。

(29)

エタノールが無水エタノールである上記(28)に記載の方法に関する。

20

(30)

結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである上記(27)に記載の方法に関する。

(31)

造粒物中に結晶セルロースを含有する上記(25)～(30)の何れか1項記載の方法に関する。

(32)

上記(25)～(31)の何れか1項に記載した製造方法により得られた造粒物を打錠して錠剤を得る方法に関する。

(33)

上記(32)に記載した製造方法により得られた錠剤をコーティング剤で被覆して被覆錠剤を得る方法に関する。

30

(34)

コーティング層に酸化チタンが含有されている上記(33)記載の方法に関する。

(35)

酸化チタンがルチル型である上記(34)記載の方法に関する。

(36)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が20～60%である上記(34)又は(35)の何れか1項に記載の方法に関する。

(37)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が30～50%である上記(34)又は(35)の何れか1項に記載の方法に関する。

40

(38)

コーティング層中に三二酸化鉄及び/又は黄色三二酸化鉄が含有されている上記(33)～(37)の何れか1項に記載の被覆錠剤に関する。

(39)

モンテルカストナトリウムが非晶質性である上記(25)～(38)の何れか1項に記載の方法に関する。

(40)

上記(33)～(39)の何れか1項に記載した製造方法により得られた被覆錠剤に関する。

50

する。

(41)

モンテルカストまたはその医薬上許容される塩を含む造粒物、素錠または被覆製剤であって、実質的に水を用いないで製造され、着色が抑制された造粒物、素錠または被覆製剤。

(42)

モンテルカストまたはその医薬上許容される塩を含む被覆製剤であって、酸化チタンを含むコーティング層により被覆されている製剤。

(43)

モンテルカストまたはその医薬上許容される塩を含む造粒物または素錠を含む製剤であって、造粒物または素錠が実質的に水を用いないで製造され、医薬的に許容される期間の貯蔵後、水を用いて湿式造粒することを含む方法により得られた造粒物または素錠に比較し、着色が抑制された造粒物または素錠を含む製剤。

(44)

水を用いて湿式造粒することを含む方法により得られた造粒物または素錠に比較し、色差 E が 2 以上である、(43) に記載の製剤。

(45)

水を用いて湿式造粒することを含む方法により得られた造粒物または素錠に比較し、色差 E が 3 以上 8 以下である、(43) または (44) に記載の製剤。

(46)

被覆錠剤である、(41) ~ (45) のいずれかに記載の製剤。

(47)

実質的に水を用いず有機溶媒を用いて湿式造粒することを含む方法により得られた、(41) ~ (46) のいずれかに記載の造粒物、素錠、製剤。

(48)

有機溶媒がアルコールである (47) に記載の造粒物、素錠、製剤。

(49)

アルコールがエタノールである (48) に記載の造粒物、素錠、製剤。

(50)

エタノールが無水エタノールである (49) に記載の造粒物、素錠、製剤。

(51)

造粒物または素錠もしくは製剤中の造粒物が、ヒドロキシプロピルセルロースを結合剤として造られる、(41) ~ (50) のいずれかに記載の造粒物、素錠、製剤。

(52)

造粒物中または素錠もしくは製剤中の造粒物中に結晶セルロースを含有する (41) ~ (51) のいずれかに記載の造粒物、素錠、製剤。

(53)

モンテルカストがモンテルカストナトリウムであり、モンテルカストナトリウムが非晶質性である (41) ~ (52) のいずれかに記載の造粒物、素錠、製剤。

(54)

製剤が、顆粒剤、カプセル剤または錠剤である、(41) ~ (53) のいずれかに記載の製剤。

(55)

製剤が、被覆製剤であり、コーティング層に酸化チタンが含有されている (41) ~ (54) のいずれかに記載の製剤。

(56)

酸化チタンがルチル型である (55) に記載の製剤。

(57)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が 20 ~ 60 % である (55) または (56) に記載の製剤。

10

20

30

40

50

(5 8)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が 30 ~ 50 % である (5 5) または (5 6) に記載の製剤。

(5 9)

コーティング層中に三二酸化鉄及び / 又は黄色三二酸化鉄が含有されている (5 5) ~ (5 9) のいずれかに記載の製剤。

(6 0)

アルミ袋入り P T P 包装下、 40 ~ 75 % の相対湿度で 12 週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、 0.5 % 以下である (4 1) ~ (5 9) のいずれかに記載の製剤。

(6 1)

10

アルミ袋入り P T P 包装下、 40 ~ 75 % の相対湿度で 12 週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、 0.3 % 以下である (4 1) ~ (5 9) のいずれかに記載の製剤。

(6 2)

アルミ袋入り P T P 包装下、 40 ~ 75 % の相対湿度で 12 週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、 0.2 % 以下である (4 1) ~ (5 9) のいずれかに記載の製剤。

(6 3)

無包装で、 60 万 lux · hr 照射した後におけるスルホキシド体が、 0.5 % 以下である (4 1) ~ (6 2) のいずれかに記載の製剤。

(6 4)

20

無包装で、 60 万 lux · hr 照射した後におけるスルホキシド体が、 0.35 % 以下である (4 1) ~ (6 2) のいずれかに記載の製剤。

(6 5)

無包装で、 60 万 lux · hr 照射した後におけるスルホキシド体が、 0.25 % 以下である (4 1) ~ (5 9) のいずれかに記載の製剤。

(6 6)

実質的に水を用いないで湿式造粒することを含む、 造粒物、 素錠、 製剤の着色抑制方法。

(6 7)

湿式造粒が、 アルコールを用いて行われる、 (6 6) に記載の方法。

(6 8)

30

湿式造粒が、 アルコールをモンテルカストナトリウムと添加剤からなる混合物に滴下し、 又は噴霧することによる湿式造粒である、 (6 6) または (6 7) に記載の方法。

(6 9)

湿式造粒が、 アルコール中に結合剤を溶解または懸濁させて行われる、 (6 6) ~ (6 8) のいずれかに記載の方法。

(7 0)

エタノールを用いて湿式造粒することを含む (6 6) ~ (6 9) のいずれかに記載の方法。

(7 1)

エタノールが無水エタノールである (7 0) に記載の方法。

(7 2)

40

湿式造粒が、 アルコール中に結合剤を溶解または懸濁させて行われ結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、 (6 6) ~ (7 1) のいずれかに記載の方法。

(7 3)

湿式造粒により得られた造粒物中に結晶セルロースを含有する (6 6) ~ (7 2) のいずれかに記載の方法。

(7 4)

モンテルカストまたはその医薬上許容される塩を含む製剤の安定化方法であって、 酸化チタンを含有するコーティング層で製剤を被覆する工程を含む方法。

(7 5)

50

酸化チタンガルチル型である(74)に記載の方法。

(76)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が20~60%である(74)または(75)に記載の方法。

(77)

コーティング層中の酸化チタンの含有量が30~50%である(74)または(75)に記載の方法。

(78)

コーティング層中に三二酸化鉄及び/又は黄色三二酸化鉄が含有されている(74)~(77)のいずれかに記載の方法。

10

(79)

モンテルカストがモンテルカストナトリウムであり、モンテルカストナトリウムが非晶質性である(74)~(78)のいずれかに記載の方法。

【0012】

次に本発明の造粒物、これを用いて得られる本発明の錠剤及び本発明の被覆錠剤の製造方法を述べる。

(1) モンテルカストナトリウムと賦形剤と崩壊剤を混合する。

(2) 次いで、上記(1)の混合物を結合剤と有機溶媒を用いて湿式造粒することで、本発明の造粒物が得られる。

(3) 整粒。

20

(4) 乾燥。

(5) 整粒。

(6) 上記の整粒品に滑沢剤を加え混合する。

(7) 次いで、上記の混合物を打錠機で打錠することで、本発明の錠剤(素錠)が得られる。

(8) 素錠をコーティング液でコーティングすることで、本発明の被覆錠剤が得られる。

(9) 本発明の被覆錠剤は、更に艶出しコーティングを施しても良い。

【0013】

本発明の被覆錠剤の1錠重量は、モンテルカストナトリウム10.4mg(モンテルカスト換算で10mg)の場合、160~240mg、好ましくは、180~220mgであり、モンテルカストナトリウム5.2mg(モンテルカスト換算で5mg)の場合、80~120mg、好ましくは90~110mgである。製剤中のモンテルカストの含量は適宜設定されればよく、0.01重量%~80重量%であり得、好ましくは0.1重量%~20重量%、より好ましくは1重量%~10重量%であり得る。

30

本発明で使用するモンテルカストナトリウムは、結晶でも非晶質性の何れでも良く、好ましくは非晶質性である。

モンテルカストナトリウムの代わりに、モンテルカストまたはモンテルカストの医薬上許容される塩を用いてもよい。医薬上許容される塩の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩等、ならびにナトリウムの他、カリウムおよびマグネシウム等の塩が挙げられる。

40

本発明が提供する造粒物または素錠は、実質的に水を用いない方法により製造され得る。実質的に水を用いない方法の例には、製造工程で水を添加しない方法、および製剤成分が含有する水(例えば、水和物中の水)のみを使用して製造する方法等が挙げられる。

本発明は、また、実質的に水を用いない方法により製造された造粒物または素錠を含む製剤を提供する。製剤は、例えば、水分含量が0~2重量%、1~2重量%、1.6~1.8重量%、1.9重量%以下、1.8重量%以下、1.75重量%以下、1.70重量%以下または1.65重量%以下であり得る。水分含量は適切な方法により測定され、例えば、粉末を105~30分加熱し減少した重量より水分含量を求めてよい。製剤の例としては、錠剤(例えば、被覆錠剤)、カプセル剤、顆粒剤が挙げられる。

本発明の造粒物の製造の際、湿式造粒で使用する有機溶媒としては、エタノール、イソ

50

プロパノール等が挙げられ、好ましくは、エタノールが挙げられ、更に好ましくは無水エタノールが挙げられる。

有機溶媒は、モンテルカストナトリウムと添加剤からなる混合物に滴下、或いは噴霧しても良く、又は有機溶媒中に結合剤を溶解または懸濁させて湿式造粒しても良い。

本発明の錠剤の製造の際用いられる賦形剤としては、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、ショ糖、トウモロコシデンプン等が挙げられ、好ましくは、乳糖、結晶セルロースが挙げられる。

賦形剤の量は、80～95重量%が好ましい。

崩壊剤としては、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、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられ、好ましくは、クロスカルメロースナトリウムが挙げられる。10

崩壊剤の量は1～7重量%が好ましい。

結合剤としては、ヒプロメロース、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

結合剤の量は0.5～5重量%が好ましい。

滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウムカルシウム、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられ、好ましくはステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

滑沢剤の量は0.3～3重量%が好ましい。

【0014】

本発明の被覆錠剤の製造の際、使用されるコーティング剤としては、ヒプロメロース、メチルセルロース。ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられ、好ましくは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。20

着色剤としては、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄が挙げられる。

光沢化剤としては、カルナウバロウが挙げられる。

コーティング層には、酸化チタンが含有されていることが好ましく、さらに酸化チタンがルチル型であることが好ましい。

コーティング層中の酸化チタンの含有量は、20～60%、更に好ましくは30～50%である。

また、コーティング層中に三二酸化鉄及び/又は黄色三二酸化鉄が含有されていることが好ましい。30

本発明の顆粒剤、チュアブル錠は、上述した実質的に水を用いない湿式造粒法により製造したモンテルカストナトリウムを含有する造粒物を使用することを除いて常法により製造することができる。

【0015】

後記実施例1の表5～7記載の保存安定試験結果から無水エタノールを用いて湿式造粒することで得られた本発明の被覆製剤1は、水を用いて湿式造粒することで得られた参考製剤1に比べ、保持時間が2.6分の類縁物質（スルホキシド体）、2.9分の類縁物質及び類縁物質の総量の増加が抑制された。従って、本発明の被覆製剤は優れた保存安定を有する製剤である。40

本発明の被覆製剤は、アルミ袋入りPTP包装下、40～75%の相対湿度で12週間貯蔵した後におけるスルホキシド体が、0.5%以下、好ましくは0.3%以下、更に好ましくは、0.2%以下である。

ところで、後記実施例1に記載のとおり、参考製剤1の製造時において、参考製剤1の造粒工程で混合粉末が黄色に変色することが確認されたが、本発明の被覆製剤1ではかかる変色は認められなかった。（表3参照）

従って、本発明の造粒物は着色がなされた優れた造粒物である。

本発明が提供する、実質的に水を用いない方法により製造される造粒物または素錠は、医薬的に許容される期間の貯蔵後、水を用いて湿式造粒することで得られた造粒物または素錠に比較し、着色（例えば、黄色の着色）が抑制され得る。医薬的に許容される期間とは、医薬業界で一般的に要求される期間であり得、例えば、室温で3～5年（例えば、350

年、5年)である。

着色は、色差(E)を測定することにより判断してもよい。色差は、適切な色差計を用いて、L*、a*、b*の3つの数値の差(試験物質と対照物質の差)を測定することにより算出してもよい。例えば、実施例で記載したように測定することができる。本発明が提供する、実質的に水を用いないで製造した造粒物は、水以外の成分が同じで同じ工程で製造した造粒物に比較し、製造時に、色差(E)が、例えば、2~10、3~8、6~9、2以上、6以上または7以上であり得る。本発明が提供する、実質的に水を用いないで製造した素錠は、水以外の成分が同じで同じ工程で製造した素錠に比較し、医薬的に許容される期間の貯蔵後、色差(E)が、例えば、2~10、3~8、2~4、3~5、2以上または3以上であり得る。このような本発明が提供する、実質的に水を用いない方法により製造される造粒物または素錠を使用して、それらを含む製剤を提供することができる。また、本発明は、さらに、実質的に水を用いない方法により湿式造粒することを含む、造粒物、素錠、製剤の着色抑制方法を提供することができる。10

また、コーティング層にルチル型の酸化チタンを有する本発明の被覆製剤は、後記実施例2及び図1~4の光安定性試験結果から、アナターゼ型の被覆製剤に比べ、有意に光安定化効果が勝っていた。

従って、コーティング層にルチル型の酸化チタンを有する本発明の被覆製剤は、光安定性が向上した優れた製剤である。また、本発明は、ルチル型の酸化チタンを有するコーティング層で被覆することを含む、モンテルカストナトリウムの安定化方法を提供する。20

本発明の被覆製剤は、無包装で、60万1ux·hr照射した後におけるスルホキシド体が、0.5%以下、好ましくは0.35%以下、更に好ましくは0.25%以下である。

次に実施例、比較例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【実施例】

【0016】

実施例1

1錠中にモンテルカストナトリウム10.4mg(モンテルカスト換算で10mg)含有する本発明の被覆錠剤1の添加物を表1に示す。

本発明の被覆錠剤は以下に示す製造方法で得られた。

先ずモンテルカストナトリウム20.8g、乳糖水和物178.8g、結晶セルロース182.4g及びクロスカルメロースナトリウム12gをバーチカルグラニュレーターに入れ混合した。次いで、ヒドキシプロピルセルロース4g及び無水エタノール40gを加え、湿式造粒した。なお、造粒工程で変色は確認されなかった。30

ここで得られた造粒品をコーミルに入れ整粒した。

次いで、この整粒品を箱型乾燥機に入れ、給気温度50で18時間以上乾燥した後、乾燥品をコーミルに入れ整粒した。乾燥減量は3%以下とした。

得られた整粒品をV型混合機に入れ、ステアリン酸マグネシウム2gを加え、混合した後、得られた顆粒を、ロータリー打錠機を用い打錠し、素錠を得た。

次いで、得られた素錠をハイコーダー(登録商標)に入れ、コーティング溶液(水溶液)を給気温度80でスプレーした後、さらに、艶出しコーティング溶液(エタノール溶液)をスプレーし、スプレー終了後、30分間乾燥することで、本発明の被覆製剤1を得た。40

【0017】

【表1】

| | 成分名 | 1錠中の重量 |
|---------|-------------------|---------|
| 基錠 | モンテルカストナトリウム | 10.4mg |
| 〃 | 乳糖水和物 | 89.4mg |
| 〃 | 結晶セルロース | 91.2mg |
| 〃 | クロスカルメロースナトリウム | 6.0mg |
| 〃 | ヒドロキシプロピルセルロース | 2.0mg |
| 〃 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0mg |
| コーティング剤 | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 4.50mg |
| 〃 | ヒドロキシプロピルセルロース | 0.40mg |
| 〃 | 酸化チタン | 2.10mg |
| 〃 | 黄色三二酸化鉄 | 微量 |
| 〃 | 三二酸化鉄 | 微量 |
| 〃 | カルナバロウ | 微量 |
| 合計 | | 207.0mg |

10

【0018】

参考例1

1錠中にモンテルカストナトリウム10.4mg(モンテルカスト換算で10mg)含有する参考製剤1の添加物を表2に示す。

先ずモンテルカストナトリウム20.8g、乳糖水和物178.4g、結晶セルロース174.8g及びクロスカルメロースナトリウム12gをバーチカルグラニュレーターに入れ混合した。次いで、ヒドロキシプロピルセルロース12g及び水80gを加え、湿式造粒した。なお、造粒工程で混合末に水を加えて造粒し始める直後から粉末が黄色に変色することが確認された。

ここで得られた造粒品をコーミルに入れ整粒した。

次いで、この整粒品を箱型乾燥機に入れ、給気温度50で18時間以上乾燥した後、乾燥品をコーミルに入れ整粒した。乾燥減量は3%以下とした。

得られた整粒品をV型混合機に入れ、ステアリン酸マグネシウム2gを加え、混合した後、得られた顆粒を、ロータリー打錠機を用い打錠し、素錠を得た。

次いで、得られた素錠をハイコーラー(登録商標)に入れ、コーティング溶液(水溶液)を給気温度80でスプレーした後、さらに、艶出しコーティング溶液(エタノール溶液)をスプレーし、スプレー終了後、30分間乾燥することで、本発明の参考製剤1を得た。

20

【0019】

【表2】

| | 成分名 | 1錠中の重量 |
|---------|-------------------|---------|
| 基錠 | モンテルカストナトリウム | 10.4mg |
| 〃 | 乳糖水和物 | 89.2mg |
| 〃 | 結晶セルロース | 87.4mg |
| 〃 | クロスカルメロースナトリウム | 6.0mg |
| 〃 | ヒドロキシプロピルセルロース | 6.0mg |
| 〃 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0mg |
| コーティング剤 | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 4.50mg |
| 〃 | ヒドロキシプロピルセルロース | 0.40mg |
| 〃 | 酸化チタン | 2.10mg |
| 〃 | 黄色三二酸化鉄 | 微量 |
| 〃 | 三二酸化鉄 | 微量 |
| 〃 | カルナバロウ | 微量 |
| 合計 | | 207.0mg |

30

【0020】

色調測定

実施例1と参考例1の造粒品(乾燥前)に関し、色調測定を行った。その結果は次の通りである。

メーカー名：日本電色工業株式会社

機種名：ZE2000

色調測定結果：

【0021】

40

50

【表3】

| | L | a | b | |
|----------|-------|-------|-------|--------|
| 実施例1の造粒品 | 90.19 | 0.12 | 5.72 | |
| 参考例1の造粒品 | 92.77 | -3.01 | 12.07 | ΔE=7.5 |

【0022】

L*は明度=濃度を表し0.0から100.0まで有り0.0が黒、100.0が白を表す。

a*はプラス側で赤方向、マイナス側で緑方向、b*はプラス側で黄方向、マイナス側で青方向を表す。

$$E = [(L_1 - L_2)^2 + (a_1 - a_2)^2 + (b_1 - b_2)^2]^{1/2}$$

参考例1の造粒品は、実施例1の造粒品に比べ明らかに黄色が強かった。

また、実施例1の素錠と参考例1の素錠をポリ瓶に入れて40・75%RH条件下で6か月保存し、そのポリ瓶をアルミ袋に入れ、室温でさらに約4か月保存し、上記と同様に色調測定を行い、さらに写真撮影を行った。色調測定の結果は次の通りであった。

【表4】

| | L | a | b | |
|---------|-------|-------|-------|--------|
| 実施例1の素錠 | 93.49 | -2.75 | 12.23 | |
| 参考例1の素錠 | 91.57 | -2.4 | 14.94 | ΔE=3.3 |

10

20

写真は図5のようであった。実施例1の素錠より、参考例1の素錠の方が、保存により黄色く着色していることが分かった。なお、40・75%RH条件下で6か月保存前の素錠作成時には、実施例1の素錠と参考例1の素錠は両者に色調の差は認められなかった。

安定性試験方法

実施例1記載の本発明の被覆製剤1、及び参考例1記載の参考製剤1をPTP包装し、アルミ袋に収納した後、40・75%保存安定性試験を行った。対照製剤として、キブレス（登録商標）錠10mgを使用した。

類縁物質の量は下記のHPLC条件で測定した。

【0023】

(HPLC条件)

30

カラム：内径4.6mm、長さ5cmのステンレス管に1.8μmの液体クロマトグラフィー用フェニルシリル化シリカゲルを充填

移動相A：水/トリフルオロ酢酸混液(2000:3)

移動相B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(2000:3)

移動相の送液：移動相Aと移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

【0024】

【表5】

| 注入後の時間 (分) | 移動相A (vol%) | 移動相B (vol%) |
|---------------|----------------|----------------|
| 0~3 | 60 | 40 |
| 3~16 | 60→49 | 40→51 |
| 16~35 | 49 | 51 |

40

【0025】

流量：毎分1.2mL

測定波長：238nm

50

カラム温度：30付近の一定温度

試験結果

表6、7、8に実施例1記載の本発明の被覆製剤1、参考例1記載の参考製剤1及び対照製剤1について、4075%保存安定性試験結果を示す。

(1) 実施例1記載の被覆製剤1の試験結果

【0026】

【表6】

| | 保持時間 | | | その他 (%) | 残量 (%) |
|-----|----------|----------|----------|------------|-----------|
| | 2.6分 | 2.9分 | 5.7分 | | |
| 開始時 | 0.10 (%) | 0.03 (%) | 0.03 (%) | 0.02 (%) | 0.18 (%) |
| 4週 | 0.13 | 0.04 | 0.03 | 0.01 | 0.24 |
| 8週 | 0.18 | 0.04 | 0.04 | 0.01 | 0.27 |
| 12週 | 0.18 | 0.04 | 0.04 | 0.02 | 0.28 |

【0027】

(2) 参考例1記載の参考製剤1の試験結果

【0028】

【表7】

| | 保持時間 | | | その他 (%) | 残量 (%) |
|-----|----------|----------|-------|------------|-----------|
| | 2.6分 | 2.9分 | 5.7分 | | |
| 開始時 | 0.12 (%) | 0.03 (%) | - (%) | 0.01 (%) | 0.16 (%) |
| 4週 | 0.25 | 0.06 | - | 0.01 | 0.32 |
| 8週 | 0.35 | 0.07 | - | 0.01 | 0.43 |
| 12週 | 0.45 | 0.09 | 0.04 | 0.01 | 0.58 |

【0029】

(3) 保持時間2.6分の分解物量の比較

【0030】

【表8】

| | 開始時 | 4週 | 8週 | 12週 |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| 対照製剤1 | 0.18 (%) | 0.22 (%) | 0.22 (%) | 0.29 (%) |
| 被覆製剤1 | 0.10 | 0.13 | 0.18 | 0.18 |
| 参考製剤1 | 0.12 | 0.25 | 0.35 | 0.45 |

【0031】

対照製剤1：キプレス（登録商標）錠10mg

表6、7、8から明らかな様に無水エタノールを用いて湿式造粒することで得られた本発明の被覆製剤1は、水を用いて湿式造粒することで得られた参考製剤1に比べ、保持時間が2.6分の類縁物質（スルホキシド体）、2.9分の類縁物質及び類縁物質の総量の増加が抑制された。また、参考製剤1は造粒工程で混合粉末が黄色に変色することが確認されたが、本発明の被覆製剤1はかかる変色は認められなかった。

実施例2

先ずモンテルカストナトリウム78g、乳糖水和物670.5g、結晶セルロース684g及びクロスカルメロースナトリウム45gをバーチカルグラニュレーターに入れ混合した。次いで、ヒドキシプロピルセルロース15g及び無水エタノール112.5gを加え、湿式造粒した。なお、造粒工程で変色は確認されなかった。

ここで得られた造粒品をコーミルに入れ整粒した。

次いで、この整粒品を箱型乾燥機に入れ、給気温度50で18時間以上乾燥した後、乾燥品をコーミルに入れ整粒した。乾燥減量は3%以下とした。

得られた整粒品をV型混合機に入れ、ステアリン酸マグネシウム7.5gを加え、混合した後、得られた顆粒を、ロータリー打錠機を用い打錠し、素錠を得た。

次いで、得られた素錠をハイコーダー（登録商標）に入れ、コーティング溶液（水溶液）を給気温度80でスプレーした後、さらに、艶出しコーティング溶液（エタノール溶液）をスプレーし、スプレー終了後、30分間乾燥することで、1錠中にモンテルカストナトリウム10.4mg（モンテルカスト換算で10mg）含有する本発明の被覆製剤2

10

20

30

40

50

~ 5を得た。

【0032】

【表9】

| | 被覆製剤2～4 (mg) | 被覆製剤3 (mg) |
|-------------------|-----------------|---------------|
| ヒドロキシプロヒルメチルセルロース | 4.3 | 3.3 |
| ヒドロキシプロセルセルロース | 0.4 | 0.4 |
| 酸化チタン | 2.1 | 3.3 |
| 黄色三二酸化鉄 | 0.056 | 0.112 |
| 三二酸化鉄 | 0.007 | 0.014 |
| 合計 | 7.0 | 7.1 |

10

【0033】

被覆製剤2：

酸化チタンがアナターゼ型 + コーティング剤を水溶液で噴霧

被覆製剤3：

酸化チタンがルチル型 + コーティング剤を水溶液で噴霧

被覆製剤4：

酸化チタンがアナターゼ型で + コーティング剤を含水エタノールで噴霧

被覆製剤5：

酸化チタンがアナターゼ型で + 酸化チタン及び酸化鉄を增量 + コーティング剤を水溶液で噴霧

【0034】

試験方法

実施例2記載の本発明の被覆製剤2～5及び対照製剤2(シングレア(登録商標)錠10mg)を用い、無包装下、60万lux・hrの光安定性試験を行った。

類縁物質の量は実施例1記載のHPLC条件で測定した。

試験結果

図1～4に本発明の被覆製剤2～5及び対照製剤2(シングレア(登録商標)錠10mg)の光安定性試験結果を示す。

図1～4から、酸化チタンがルチル型である被覆製剤は、アナターゼ型の被覆製剤及び対照製剤2に比べ、優れた光安定化効果を有することが明らかになった。

従って、酸化チタンがルチル型である被覆製剤は、優れた光安定化効果を有する製剤である。

図1～4から、含水エタノールを使用したコーティングにおいては、経時的に類縁物質の量が増大した。従って、コーティング液は水溶液であることが好ましい。

【符号の説明】

【0035】

図1～4の縦軸は、類縁物質の分解物量を表す。

図1～4の横軸は、光照射量又は経過時間を表す。

図1～4で、□は対照製剤2を表す。

図1～4で、○は被覆製剤2を表す。

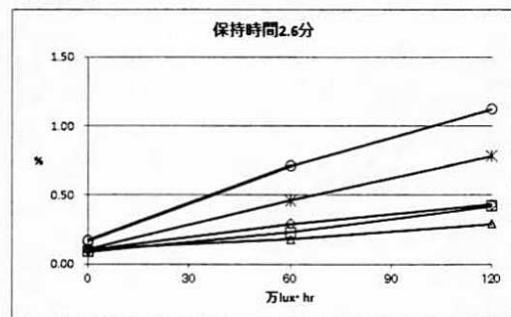
図1～4で、△は被覆製剤3を表す。

図1～4で、*は被覆製剤4を表す。

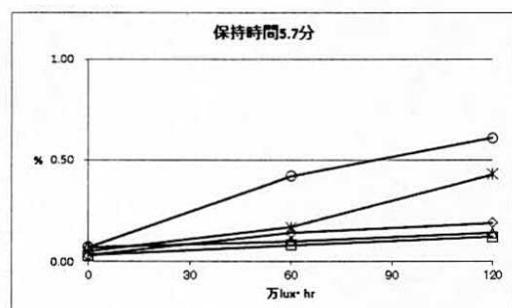
図1～4で、■は被覆製剤5を表す。

40

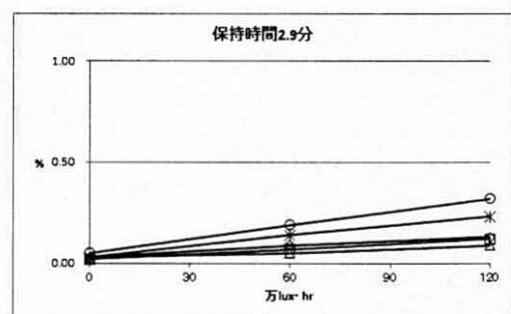
【図1】



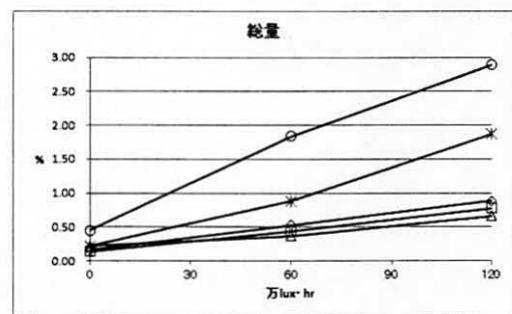
【図3】



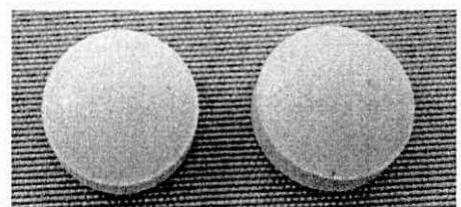
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|-------------|-------|-----------|----------------|
| A 6 1 P | 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P 37/08 |
| A 6 1 J | 3/02 | (2006.01) | A 6 1 J 3/02 |
| A 6 1 J | 3/06 | (2006.01) | A 6 1 J 3/06 A |
| | | | A 6 1 J 3/06 G |

(72)発明者 高橋 絵美
埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
(72)発明者 熊谷 英治
埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
(72)発明者 田代 康正
埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第2013/012199 (WO, A1)
特開2013-253077 (JP, A)
国際公開第2013/103262 (WO, A1)
Journal of Chromatographic Science, 2011, Vol.49, p.540-546

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

| | |
|---------|-----------|
| A 6 1 K | 3 1 / 4 7 |
| A 6 1 J | 3 / 0 2 |
| A 6 1 J | 3 / 0 6 |
| A 6 1 K | 9 / 1 6 |
| A 6 1 K | 9 / 2 8 |
| A 6 1 K | 4 7 / 0 2 |
| A 6 1 P | 1 1 / 0 6 |
| A 6 1 P | 3 7 / 0 8 |