

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年12月14日 (14.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/132360 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 9/36 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
A61K 31/4035 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/311618
- (22) 国際出願日: 2006年6月9日 (09.06.2006)
- (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2005-171443 2005年6月10日 (10.06.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪府中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内山 善博 (UCHIYAMA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 仲野 慶則 (NAKANO, Yoshinori) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪府中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 2006/132360 A1

(54) Title: SUGAR-COATED TABLET

(54) 発明の名称: 糖衣製剤

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical preparation wherein an active ingredient unstable to oxygen is stabilized by coating a portion containing the active ingredient unstable to oxygen with a sugar-coating layer containing (1) a sugar alcohol as a sugar-coating base and (2) a binder.

(57) 要約: 酸素に対して不安定な有効成分を含む部分を、(1) 糖衣基材として糖アルコールおよび(2) 結合剤を含有する糖衣層によって被覆することにより、酸素に対して不安定な有効成分を安定化した製剤を提供する。

## 明 細 書

糖衣製剤

技術分野

[0001] 本発明は、糖衣製剤に関する。

背景技術

[0002] 医薬的に有効な化合物の中には、酸素に対して不安定な化合物(すなわち、酸化され易い化合物)がある。従来の製造技術では、このような化合物を有効成分とする安定な製剤を提供することが困難であるため、このような化合物は、そもそも医薬の候補化合物から除外されることが多い。その製剤を開発する場合においては、酸素透過性の低い材質でできた容器に保管したり、さらにその容器内の酸素を除去する目的で酸素以外のガス体で空間を置換したり、酸素吸収剤や除去剤を容器中に同封するなどの製剤的な工夫が必要とされる。このような問題を解決する技術として、国際公開03-051355号パンフレットには、酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を有効成分とする、安定化されたフィルムコーティング錠が記載されている。また、このような酸素に対して不安定な有効成分よりもさらに酸素に不安定な物質(例えば、経口投与可能な酸化防止剤)を製剤中に配合することで、化合物の酸化を防止することも行われる。

これらの、製剤学的工夫の内、ガス置換や酸素吸収剤・除去剤を用いた対応策は、投薬のために容器を開封した後の安定性を保証することの難しさから、医療現場での使用に制限を生じさせる(例えば、開封後は酸化を遅らせるため、冷蔵庫等温度の低い場所に保管する必要がある)。また、容器に充填される製剤数量が制限されることで、より大きな保管場所が必要となる。したがって、ユーザーフレンドリーの点で劣る。一方、酸素に対して不安定な有効成分よりもさらに酸素に不安定な物質を製剤中に配合することは、製剤製造工程中での安定化にも寄与し、その安定化効果が顕著である場合は、上記のような特殊な包装形態をとる必要はないが、対象となる化合物の物理化学的性質に依存する。また、経口投与可能な酸化防止剤は、安全性面から、それほど多くなく、例えば、欧州では、BHT、BHA、アスコルビン酸等に制限さ

れているため、この製剤学的工夫を駆使できる確率は必ずしも高くない。

こうした現況において、このような有効成分を安定化した製剤を提供することができれば、医薬の候補化合物の選定の幅が広がり、より優れた医薬を提供できるようになることが期待されることから、酸素に不安定な有効成分を安定化した製剤の多様化、さらに優れた製剤の開発が、望まれている。

[0003] 特許文献1:国際公開03-051355号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、酸素に対して不安定な有効成分の酸化を抑制した製剤を提供する事を目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、糖衣層に結合剤を含有させることにより酸素の透過を抑制し、酸素に対して不安定な有効成分の酸化を抑制できることを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1] 酸素に対して不安定な有効成分を含む部分と、

(1) 糖衣基材として糖アルコール、および(2) 結合剤を含有する糖衣層とを有し、当該部分が当該糖衣層によって被覆されている製剤;

[2] 糖アルコールが、エリスリトール、マンニトール、キシリトール、およびソルビトールから選択される1種以上の糖アルコールである上記[1]項記載の製剤;

[3] 糖アルコールがエリスリトールである上記[1]項記載の製剤;

[4] 糖衣基材としてさらに糖を含有する上記[1]項記載の製剤;

[5] 結合剤がアラビアゴムである上記[1]項記載の製剤;

[6] さらにフィルムコート層を有し、糖衣層が当該フィルムコート層によって被覆されている上記[1]項記載の製剤;

[7] さらに抗酸化剤を含有する上記[1]項記載の製剤;

[8] 酸素に対して不安定な有効成分が(R)-5, 6-ジメトキシ-2-[2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5

ーイル]イソインドリンである上記[1]項記載の製剤;

[9]糖衣層の重量が、製剤全体の重量の約20%～約40%である上記[1]項記載の製剤;

[10]糖衣層が約1～約50%(w/w)の結合剤を含有する上記[1]項記載の製剤;

[11]錠剤である上記[1]項記載の製剤;

[12]酸素によって酸化されうる有効成分を含有する製剤において、当該有効成分を含む部分を、(1)糖衣基材としての糖および/または糖アルコール、ならびに(2)結合剤を含有する糖衣層で被覆することを特徴とする有効成分の酸化の抑制方法;

[13]酸素によって酸化されうる有効成分を含有する部分と糖衣層とを有する製剤において、糖衣層に結合剤を含有させることを特徴とする、糖衣層の酸素透過の抑制方法;および

[14]酸素によって酸化されうる有効成分を含む部分を、(1)糖衣基材としての糖および/または糖アルコール、ならびに(2)結合剤を含有する糖衣層で被覆することを特徴とする当該有効成分の酸化が抑制された糖衣製剤の製造方法等を提供するものである。

### 発明の効果

[0006] 本発明によれば、酸素に対して不安定な有効成分を安定化した製剤が提供される。

### 図面の簡単な説明

[0007] [図1]溶出プロファイルを示すグラフである。

### 発明を実施するための最良の形態

[0008] 本発明は、酸素によって酸化されうる有効成分に適用することができるが、本発明の製剤は特に酸化抑制の効果が高いので、中でも、酸素に対して不安定な有効成分に、好適に適用することができる。本明細書中、「酸素に対して不安定な」とは、ある条件下で、アスコルビン酸ナトリウムよりも酸化され易いことを意味する。

より具体的には、40°C、75%RH、の空气中で1ヶ月間放置した後で測定した残存率が、比較対照であるアルコールビン酸ナトリウムの残存率より低い有効成分が、酸素に対して不安定な有効成分である。本発明で用いられる「酸素に対して不安定な有

効成分」の当該条件下での具体的な残存率は、好ましくは、98% (w/w) 以下、より好ましくは95% (w/w) 以下、さらに好ましくは92% (w/w) 以下である。酸素に対して不安定な有効成分の中でも、酸素に対して不安定な含窒素複素環化合物(例、イソインドリン化合物、ジヒドロピリジン化合物)が好ましい。

かかる化合物としては、例えば、(R)-5,6-ジメキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(以下、化合物Aと称する場合がある。)が挙げられる。化合物Aは、国際公開WO00-34262号パンフレットに記載の公知の化合物であり、当該パンフレットに記載の方法で製造する事ができる。ここで、酸素によって酸化されうる有効成分は、1種類であってもよく、2種類以上であってもよい。

[0009] 以下、有効成分として「酸素に対して不安定な有効成分」を用いる場合について、本発明を、より詳細に説明するが、当業者に容易に理解されるように、有効成分として「酸化されうる有効成分」を用いる場合も、これと同様である。

本発明の製剤は、「酸素に対して不安定な有効成分を含有する部分」を有する。当該「部分」は下記で詳細に説明する糖衣層によって被覆されている。ここで、当該「部分」は、糖衣層の内側に存在していればよく、その形態は制限されない。また、当該「部分」中で、酸素に対して不安定な有効成分が、どのように存在しているかも、特に限定されるものではない。

当該「部分」における「酸素に対して不安定な有効成分」の含有率は、特に限定されるものではないが、通常約0.1% (w/w) ~ 約95% (w/w)、好ましくは約1.0% (w/w) ~ 約80% (w/w)、より好ましくは約1.5% (w/w) ~ 約70% (w/w) である。

上記から明らかなように、かかる有効成分と糖衣層を隔離する中間層が存在している製剤もまた本発明の範囲内である。この場合、中間層は、「酸素に対して不安定な有効成分を含有する部分」を構成する部分の一つとなる。中間層としては、例えば、防水性皮膜、腸溶性皮膜、徐放性皮膜、糖衣層との接触を防止するためのアンカーコートが挙げられるが、これらに限定されるものではない。すなわち、かかる中間層は、ポリマー様の物質の被膜でなくともよく、例えば、可食性の物質、例えば、経口投与

製剤に用いられる少なくとも1種の賦形剤等を含む層があってもよく、更に結合剤等も含んでいてもよい。また自明のことではあるが、前出の防水性皮膜、腸溶性皮膜、徐放性皮膜、糖衣層との接触を防止するためのアンカーコートにこれらの可食性の物質を含むさせてもよい。さらに、中間層は1種である必要は無く、本発明の製剤は上述の中間層を複数有してもよい。

「酸素に対して不安定な有効成分を含む部分」の形態の例としては、酸素に対して不安定な有効成分を含む粉末を打錠してなる錠剤が挙げられる。ここで、上記から明らかなように、有効成分はこの内側の部分に均質に存在する必要は無く、局在化されたものでもよい。このように、有効成分が、かかる「内側の部分」に局在化されたものの例としては、例えば、錠剤を糖衣層の内側の部分として用いる場合においては、当該部分が、(1)当該有効成分を含む粉末と、それ以外の物質からなる粉末との混合物を打錠してなる錠剤であるもの、(2)いわゆる積層錠とよばれる錠剤であって、その複数層の内の少なくとも一層中に当該有効成分が含まれるもの、(3)いわゆる有核錠と呼ばれる錠剤であって、その内核または外核のいずれかに当該有効成分が含まれるもの、のような錠剤が挙げられる。

また、本発明における、有効成分を含む部分の形態の例としては、錠剤の他に、顆粒が挙げられる。かかる顆粒の例としては、これに限定されるものではないが、例えば、可食性の物質からなる核に、賦形剤や当該有効成分を被覆してなるものが挙げられる。その被覆は均質である必要は無く、また、多層の被覆であってもよく、当該有効成分は、その中の少なくとも一層に不均質あるいは均質に含まれていてもかまわない。

また、本発明における、有効成分を含む部分の形態の他の例としては、ゼラチンカプセル、HPMCカプセル、プルランカプセルに代表されるような、可食性物質を素材としたカプセル中に少なくとも当該有効成分を含む、いわゆるカプセル剤が挙げられる。

なお、本発明において、上記のように、酸素に対して不安定な有効成分は一種である必要は無く、また、当該有効成分に属しない有効成分(すなわち、酸素に対して不安定な有効成分以外の有効成分)を一種あるいはそれ以上配合することも可能で

ある。この場合、当該有効成分が配合される部分と同一部分に当該有効成分に属しない有効成分を配合してもよいし、同一部分以外に配合してもよい。例えば、上記のような積層錠においては、当該有効成分を含有する層に配合しても、それ以外の層に配合してもよく、積層錠ではない形態においても同様である。

この糖衣層の内側の部分は、製剤において許容される添加成分を含有していてもよい。

製剤において許容される添加成分としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、抗酸化剤、流動化剤、結合剤、滑沢剤、着色剤および香料が挙げられる。本発明の製剤には、製造時の酸化防止の観点から、酸化防止剤を含有させてもよい。これらは、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。また、製造性の向上の目的で、造粒マンニトールおよび無水ケイ酸を含有させてもよい。これにより、製造性が向上する結果、製剤の小型化と、製造時間も短縮が可能となる。

当該賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸が挙げられる。

当該崩壊剤としては、例えば、デンプン、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カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

当該抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸もしくはその塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、無機の塩基性物質の塩、塩基性アミノ酸塩、メグルミン塩等)、亜硝酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エデト酸の塩(ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩)、エリソルビン酸、塩酸システイン、クエン酸、酢酸トコフェロール、システイン、ジクロロイソシアヌール酸カリウム、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、大豆レシチン、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、トコフェロール(ビタミンE)、d- $\delta$ -トコフェロール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、パルミチン酸アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、1,3-ブチレングリコール、ベンゾトリアゾール、ペンタエリスリチルーテトラキス[3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート]、没食子酸プロピル、2-メルカ

プトベンズイミダゾールが挙げられる。中でもアスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸カルシウムが好ましく、これらを複数配合してもかまわない。当該抗酸化剤は、当該有効成分と均質に混合された状態で配合されてもいいが、不均質でもよく、また、当該有効成分が存在する部分とは異なる部分に配合してもよい。例えば、前出の積層錠の形態においては、当該有効成分が存在する層と異なる層に配合してもよいし、中間層に配合しても、糖衣層に配合してもかまわず、本発明により提供される製剤のいずれかの部分に配合されてもよい。

当該流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムが挙げられる。

当該滑沢剤としては、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、コロイドシリカが挙げられる。

当該結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、マンニトール、デキストリン、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、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、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、プルランが挙げられる。

[0010] 本発明の製剤は、糖衣層を有する。ここで糖衣とは、糖衣基材として糖のみを用いるものに限定されず、当該糖衣層の糖衣基材としては、糖および／または糖アルコールが用いられる。当該「糖衣層」における「糖衣基材」の含有率は、特に限定されるものではないが、通常約10% (w/w) ~ 約99% (w/w)、好ましくは約25% (w/w) ~ 約90% (w/w) である。

本発明の製剤における糖衣層の重量は、一般的な製剤の糖衣層よりも低く、剤型に応じて変化するが、例えば錠剤の場合、製剤全体の重量の約20% ~ 約50%であることが好ましく、約20% ~ 約40%であることが更に好ましい。

当該糖としては、例えば、ショ糖およびトレハロースが挙げられる。当該糖アルコールとしては、例えば、エリスリトール、マンニトール、キシリトール、およびソルビトールが挙げられる。

当該糖衣基材としては、有効成分の酸化抑制の観点、製造性、糖衣層の薄層化、

難水溶性有効成分の溶出性の観点から、糖アルコールが好ましく、エリスリトールが特に好ましい。ここで、糖衣基材として糖アルコールに糖を併用しても良い。

本発明の製剤が有する糖衣層は、結合剤を含有する。当該「糖衣基材」における「結合剤」の含有率は、特に限定されるものではないが、通常約1% (w/w) ~ 約50% (w/w)、好ましくは約5% (w/w) ~ 約15% (w/w) である。

当該結合剤としては、例えば、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 (HPMC2208)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 (HPMC2906)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (HPMC2910)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デキストリン、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン(PVP)、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール(PVA)、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ゼラチン、キサンタンガム、トラガント、トラガント末、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000、ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコールが挙げられる。

当該結合剤としては、特にアラビアゴムが好ましい。

当該糖衣層としては、糖衣基材としてはエリスリトールを、結合剤としてアラビアゴムを含有するものが、特に好ましい。

本発明の製剤における糖衣層は、糖衣基材と結合剤の他に、製剤上許容される添加剤を含有していても良い。当該添加剤としては、例えば、隠蔽剤、増強剤、流動化剤、着色料、および香料が挙げられる。当該隠蔽剤としては、例えば、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、硫酸バリウムが挙げられる。当該増強剤としては、例えば、結晶セルロースが挙げられる。当該流動化剤としては、例えば、タルクが挙げられる。

当該「着色剤」としては、例えば黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビンなどが挙げられる。

当該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモンフレーバー、ライムフレーバー、オレンジフレーバー、ストロベリーフレーバー、メントールなどが挙げられる。

[0011] 本発明の製剤は、所望により、さらに糖衣層を被覆するフィルムコート層を有していても良い。当該フィルムコート層は、糖衣層を直接被覆していてもよく、あるいは、糖衣層とフィルムコート層の間には、中間層等が存在していてもよい。

当該フィルムコート層のフィルム基材としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

当該フィルムコート層は、フィルムコート基材の他に、製剤上許容される添加剤を含有していても良い。当該添加剤としては、例えば、可塑剤、隠蔽剤、流動化剤、着色料が挙げられる。

可塑剤としては、例えば、ポリエチレングリコールが挙げられる。

隠蔽剤としては、例えば、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、硫酸バリウムが挙げられる。

流動化剤としては、例えば、タルクが挙げられる。

着色料としては、例えば、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビンが挙げられる。

[0012] 本発明の製剤の形態は、酸素に対して不安定な有効成分を含む部分が、糖衣基材として糖または糖アルコールおよび結合剤を含有する糖衣層で被覆されているものであれば、特に限定されないが、通常は、錠剤または顆粒剤であり、好ましくは錠剤である。

[0013] 本発明の製剤は、その形態に応じて、汎用の方法を用いて製造することができる。

酸素に対して不安定な有効成分を含む素錠が糖衣層で被覆されている錠剤の場合、例えば、常法に従い、次のようにして製造することができる。

酸素に対して不安定な有効成分を、所望により添加される適当な賦形剤、結合剤等とともに、混合、造粒後、打錠して調製する。また、所望により、常法に従い、素錠に防水膜を施してもよい。上記のような糖衣基材、結合剤、ならびに所望により添加される隠蔽剤および増強剤を、適当な割合で精製水中に溶解または懸濁することに

より、糖衣液を調製する。ついで、当該糖衣液を手かけにより、および／または0.1～1000 $\mu$ mの液滴として素錠に噴霧し、素錠に糖衣を施す。

さらに、所望により、フィルムコーティングを施す場合には、上記のようなフィルムコート基材、および所望により添加される添加剤を、適当な割合で精製水中に溶解または懸濁することにより、フィルムコーティング液を調製する。ついで、当該フィルムコーティング液を、市販のコーティング機を用いて、糖衣層の表面に噴霧する。

また、当業者であれば容易に理解できるように、本発明の方法は、かかる製剤の糖衣層に結合剤を含有させることによって、実施される。

[0014] このようにして得られた本発明の製剤は、通常の方法で、対象に投与することができる。

また、上記したように、本発明の製剤は、酸素に対して不安定な有効成分を高度に安定化することができるので、本発明の製剤における糖衣層の重量は、一般的な製剤の糖衣層よりも低くすることができる。

例えば、好適な態様の例として、

酸素に対して不安定な有効成分を含む部分と、

(1)糖衣基材として糖アルコール、および(2)結合剤を含有する糖衣層とを有し、当該部分が当該糖衣層によって被覆され、

糖衣層の重量が、製剤全体の重量の約20%～約40%であり、

各製剤を酸素ガス封入した容器内(酸素ガス濃度95%以上)40℃で、4週間保存した場合の、上記有効成分の残存率が、約93%以上(更に、好ましくは約95%以上)の錠剤が挙げられる。

## 実施例

[0015] 以下に、実施例等により、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るものではない。

なお、下記評価例での保存条件において、特に「酸素ガス濃度95%以上」のような記載の無い場合は、空気中での保存を意味する。また、下記評価例での保存条件において、特に調湿の記載の無い場合は、湿度調節を行っていない。

[0016] 参考例1

化合物A原末およびアスコルビン酸ナトリウムをそれぞれ40°C、75%RHの空气中で1ヶ月間放置した後、それらの残存率を測定した。その結果、化合物Aの残存率は89.7%(W/W)、アスコルビン酸ナトリウムの残存率は99.0%(W/W)であった。

化合物Aの定量は、下記の条件により、HPLC法によって行った。

溶媒:アセトニトリル

測定波長:287nm

カラム:CHIRALCEL OJ-R 4.6x150mm(ダイセル社製)

移動相:アセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム水溶液混液(16:9)

オープン温度:25°C付近

アスコルビン酸ナトリウムの定量はヨウ素滴定法によって行った(溶媒:メタリン酸溶液(1→50)、指示薬:デンプン試液)。

#### [0017] 対照例1

表1に示す処方系において製剤を調製した。つまり、100mg錠については、化合物A(19700g)、D-マンニトール(34480g)、アスコルビン酸ナトリウム(1970g)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(2955g)を流動層造粒機(WSG-60、パウレック)に入れ予熱混合し、5%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(39400g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を調製した。得られた化合物Aの造粒末(58590g)をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。造粒および整粒を2回実施し、得られた化合物Aの整粒末(114100g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(6146g)およびステアリン酸マグネシウム(1214g)を加えて混合顆粒とした。この混合顆粒を丸型(9.5mm)の杵を用いて打錠機(アクエリアス36K、菊水製作所)で1錠重量330mgに製錠した。得られた錠剤(110900g)に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(3468g)、ポリエチレングリコール6000(756g)、酸化チタン(756g)、赤色三二酸化鉄(30.24g)および黄色三二酸化鉄(30.24g)からなるフィルムコーティング液をパン型コーティング機(ドリアコーター1200、パウレック)を用いて噴霧し、1錠あたり15mgの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。この際、製品温度を40°C~50°Cになるように条件をコントロールした。同様に、25m

g錠を化合物Aの顆粒中の化合物AとD-マンニトール含量を調節することで調製した。

[0018] [表1]

	25 mg 錠	100 mg 錠
化合物A	25.0 mg	100.0 mg
D-マンニトール	250.0 mg	175.0 mg
アスコルビン酸ナトリウム	10.0 mg	10.0 mg
HPC-L	10.0 mg	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg	31.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.3 mg	3.3 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.32 mg	10.32 mg
ポリエチレングリコール 6000	2.25 mg	2.25 mg
酸化チタン	2.25 mg	2.25 mg
黄色三二酸化鉄	0.09 mg	0.09 mg
赤色三二酸化鉄	0.09 mg	0.09 mg
合計	345.0 mg	345.0 mg

[0019] 対照例2

表2に示す処方系において製剤を調製した。つまり、化合物A(50g)、D-マンニトール(400g)、結晶セルロース(100g)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(30g)、アスコルビン酸ナトリウム(20g)を流動層造粒機(LAB-1、パウレック)に入れ予熱混合し、6%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(333g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を製した。得られた化合物Aの造粒末をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。造粒・整粒を2回実施し、得られた化合物Aの整粒末(1085g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(58.5g)およびステアリン酸マグネシウム(11.5g)を加えて混合末とした。この混合末を丸型(9.5mm、面形状:2段R(3.8-11))の杵を用いて打錠機(コレクト19K、菊水製作所)で1錠重量330mgに製錠した。

[0020] [表2]

	25 mg 錠
化合物A	25.0 mg
D-マンニトール	200.0 mg
アスコルビン酸ナトリウム	10.0 mg
結晶セルロース	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.3 mg
合計	330.0 mg

## [0021] 実施例1

表3に示す処方系において製剤を調製した。対照例2で得られた錠剤(330g)に、エリスリトール(221g)、タルク(68g)、アラビアゴム末(34g)および結晶セルロース(17g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ハイコーター20、フロイント産業)を用いて噴霧し、1錠あたり170mgの被覆をおこない糖衣錠を得た。この際、製品温度を35°C~55°Cになるように条件をコントロールした。

## [0022] [表3]

	25 mg 錠
化合物A	25.0 mg
D-マンニトール	205.0 mg
アスコルビン酸ナトリウム	5.0 mg
結晶セルロース	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.3 mg
エリスリトール	110.5 mg
結晶セルロース	8.5 mg
アラビアゴム末	17.0 mg
滅菌タルク	34.0 mg
合計	500.0 mg

## [0023] 実施例2

表4に示す処方系において製剤を調製した。つまり、化合物A(125g)、D-マンニトール(1025g)、結晶セルロース(250g)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(75g)、アスコルビン酸ナトリウム(25g)を流動層造粒機(MP-10、パウレック)に入れ予熱混合し、6%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(885g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を製した。得られた化合物Aの造粒末をパワーミル(昭和

化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。得られた化合物Aの整粒末(1240g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol) (66.8g)およびステアリン酸マグネシウム(13.2g)を加えて混合末とした。この混合末を丸型(9.5mm、面形状:2段R(3.8-11))の杵を用いて打錠機(コレクト19K、菊水製作所)で1錠重量330mgに製錠した。得られた錠剤(330g)に、エリスリトール(221g)、タルク(68g)、アラビアゴム末(34g)および結晶セルロース(17g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ハイコーター20、フロイント産業)を用いて噴霧し、1錠あたり170mgの被覆をおこない糖衣錠を得た。この際、製品温度を35℃～55℃になるように条件をコントロールした。

[0024] [表4]

	25 mg 錠
化合物A	25.0 mg
D-マンニトール	200.0 mg
アスコルビン酸ナトリウム	10.0 mg
結晶セルロース	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.3 mg
エリスリトール	110.5 mg
結晶セルロース	8.5 mg
アラビアゴム末	17.0 mg
滅菌タルク	34.0 mg
合計	500.0 mg

[0025] 実施例3

化合物A(500g)、D-マンニトール(241.5g)、結晶セルロース(95g)、軽質無水ケイ酸(3g)、アスコルビン酸ナトリウム(25g)を流動層造粒機(MP-10、パウレック)に入れ予熱混合し、6%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(475g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を製した。得られた化合物Aの造粒末をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。得られた化合物Aの整粒末(803.7g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol) (42.8g)およびステアリン酸マグネシウム(8.6g)を加えて混合末とした。この混合末を丸型(8.5mm、面形状:糖衣面(6.5R))の杵を用いて打錠機(コレクト19K、菊水製作所)で1錠重量190mgに製錠した。

## [0026] 実施例4

表5に示す処方系において製剤を調製した。実施例3で得られた錠剤(190g)に、エリスリトール(1105g)、タルク(340g)、アラビアゴム末(170g)および結晶セルロース(85g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ハイコーター20、フロイント産業)を用いて噴霧し、1錠あたり100mgの被覆をおこない糖衣錠を得た。この際、製品温度を35℃～55℃になるように条件をコントロールした。

## [0027] 実施例5

表5に示す処方系において製剤を調製した。実施例3で得られた錠剤(190g)に、エリスリトール(1105g)、タルク(340g)、アラビアゴム末(170g)および結晶セルロース(85g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ハイコーター20、フロイント産業)を用いて噴霧し、1錠あたり170mgの被覆をおこない糖衣錠を得た。この際、製品温度を35℃～55℃になるように条件をコントロールした。

## [0028] [表5]

	糖衣量 100 mg	糖衣量 170 mg
化合物A	100.0 mg	100.0 mg
D-マンニトール	48.3 mg	48.3 mg
結晶セルロース	19.0 mg	19.0 mg
軽質無水ケイ酸	0.6 mg	0.6 mg
アスコルビン酸ナトリウム	5.0 mg	5.0 mg
HPC-L	5.7 mg	5.7 mg
Ac-Di-Sol	9.5 mg	9.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.9 mg	1.9 mg
エリスリトール	65.0 mg	110.5 mg
結晶セルロース	5.0 mg	8.5 mg
アラビアゴム末	10.0 mg	17.0 mg
滅菌タルク	20.0 mg	34.0 mg
合計	290.0 mg	360.0 mg

## [0029] 実施例6

表6に示す処方系において製剤を調製した。化合物A(40000g)、D-マンニトール(19320g)、結晶セルロース(7600g)、軽質無水ケイ酸(240g)、アスコルビン酸ナトリウム(2000g)を流動層造粒機(WSG-60、パウレック)に入れ予熱混合し、6%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(38000g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を製した。得られた化合物Aの造粒末(67330g)をパワーミル(昭和化学機

械工作所製)を用いて整粒末とした。得られた化合物Aの整粒末(65900g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(3506g)およびステアリン酸マグネシウム(701.1g)を加えて混合末とした。この混合末を丸型(8.5mm)の杵を用いて打錠機(アクエリアス36K、菊水製作所)で1錠重量190mgに製錠した。得られた錠剤(63650g)に、エリスリトール(21780g)、タルク(6700g)、アラビアゴム末(3350g)および結晶セルロース(1675g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ドリアコーター1200、パウレック)を用いて噴霧し、1錠あたり80mg、90mg、100mgの被覆をおこなった時点でサンプルを取り出し、糖衣錠を得た。この際、製品温度を35°C~55°Cになるように条件をコントロールした。

[0030] [表6]

	糖衣量100mg	糖衣量90mg	糖衣量80mg
化合物A	100.0mg	100.0mg	100.0mg
D-マンニトール	48.3mg	48.3mg	48.3mg
結晶セルロース	19.0mg	19.0mg	19.0mg
軽質無水ケイ酸	0.6mg	0.6mg	0.6mg
アスコルビン酸ナトリウム	5.0mg	5.0mg	5.0mg
HPC-L	5.7mg	5.7mg	5.7mg
Ac-Di-Sol	9.5mg	9.5mg	9.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.9mg	1.9mg	1.9mg
エリスリトール	65.0mg	58.5mg	52.0mg
結晶セルロース	5.0mg	4.5mg	4.0mg
アラビアゴム末	10.0mg	9.0mg	8.0mg
滅菌タルク	20.0mg	18.0mg	16.0mg
合計	290.0mg	280.0mg	270.0mg

[0031] 実施例7

表7に示す処方系において製剤を調製した。つまり、100mg錠については、化合物A(2000g)、D-マンニトール(966g)、結晶セルロース(380g)、軽質無水ケイ酸(12g)、アスコルビン酸ナトリウム(100g)を流動層造粒機(FD-5S、パウレック)に入れ予熱混合し、6%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(1900g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を製した。得られた化合物Aの造粒末(3125.5g)をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。得られた化合物Aの整粒末(3214.8g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(166.3g)およびステアリン

ン酸マグネシウム(33.3g)を加えて混合顆粒とした。この混合顆粒を丸型(8.5mm)の杵を用いて打錠機(アクエリアス19K、菊水製作所)で1錠重量190mgに製錠した。得られた錠剤(2850g)に、エリスリトール(1462.5g)、タルク(450g)、アラビアゴム末(225g)および結晶セルロース(112.5g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ドリャコーター500、パウレック)を用いて噴霧し、1錠あたり100mgの被覆をおこない糖衣錠を得た。この際、製品温度を35℃～55℃になるように条件をコントロールした。得られた糖衣錠(1160g)に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(111.7g)、ポリエチレングリコール6000(32g)、酸化チタン(16g)および黄色三二酸化鉄(0.32g)からなるフィルムコーティング液をパン型コーティング機(ハイコーター30、フロイント産業)を用いて噴霧し、1錠あたり8mgの被覆をおこない、フィルムコーティング錠を得た。この際、製品温度を40℃～50℃になるように条件をコントロールした。同様に、25mg錠を化合物Aの顆粒中の化合物AとD-マンニトール含量を調節することで調製した。

#### [0032] 実施例8

表7に示す処方系において製剤を調製した。つまり、100mg錠については、化合物A(40000g)、D-マンニトール(19320g)、結晶セルロース(7600g)、軽質無水ケイ酸(240g)、アスコルビン酸ナトリウム(2000g)、流動層造粒機(WSG-60、パウレック)に入れ予熱混合し、6%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(38000g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を製した。得られた化合物Aの造粒末(67330g)をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。化合物Aの整粒末(66080g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(3515g)およびステアリン酸マグネシウム(703g)を加えて混合末とした。この混合末を丸型(8.5mm)の杵を用いて打錠機(アクエリアス36K、菊水製作所)で1錠重量190mgに製錠した。得られた錠剤(66500g)に、エリスリトール(22750g)、タルク(7000g)、アラビアゴム末(3500g)および結晶セルロース(1750g)からなる糖衣液をパン型コーティング機(ドリャコーター1200、パウレック)を用いて噴霧し、1錠あたり100mgの被覆をおこない糖衣錠を得た。この際、製品温度を35℃～55℃になるように条件をコントロールした。得られた糖衣錠(100600g)に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(1938g)

、ポリエチレングリコール6000(555. 2g)、酸化チタン(277. 6g)および黄色三酸化鉄(5. 552g)からなるフィルムコーティング液をパン型コーティング機(ドリアコーター1200、パウレック)を用いて噴霧し、1錠あたり8mgの被覆をおこない、フィルムコーティング錠を得た。この際、製品温度を40°C~50°Cになるように条件をコントロールした。同様に、25mg錠を化合物Aの顆粒中の化合物AとD-マンニトール含量を調節することで調製した。

[0033] [表7]

	25mg錠	100mg錠
化合物A	25. 0mg	100. 0mg
D-マンニトール	123. 3mg	48. 3mg
結晶セルロース	19. 0mg	19. 0mg
軽質無水ケイ酸	0. 6mg	0. 6mg
アスコルビン酸ナトリウム	5. 0mg	5. 0mg
HPC-L	5. 7mg	5. 7mg
Ac-Di-Sol	9. 5mg	9. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 9mg	1. 9mg
エリスリトール	65. 0mg	65. 0mg
結晶セルロース	5. 0mg	5. 0mg
アラビアゴム末	10. 0mg	10. 0mg
滅菌タルク	20. 0mg	20. 0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5. 584mg	5. 584mg
ポリエチレングリコール 6000	1. 6mg	1. 6mg
酸化チタン	0. 8mg	0. 8mg
黄色三酸化鉄	0. 016mg	0. 016mg
合計	298. 0mg	298. 0mg

## [0034] 実施例9

表8に示す処方系において製剤を調製した。つまり、25mg錠については、化合物A(250g)、D-マンニトール(2500g)、アスコルビン酸ナトリウム(100g)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(150g)を流動層造粒機(FD-3S、パウレック)に入れ予熱混合し、5%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液(2000g)を噴霧し、化合物Aの造粒末を調製した。得られた化合物Aの造粒末をパワーミル(昭和化学機械工作所製)を用いて整粒末とした。造粒および整粒を2回実施し、得られた化合物Aの整粒末(2945g)に、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)(158. 65g)およびステアリン酸マグネシウム(31. 35g)を加えて混合顆粒とした。この混

合顆粒を丸型(9.5mm)の杵を用いて打錠機(アクエリアス36K、菊水製作所)で1錠重量330mgに製錠した。得られた錠剤(1700g)に、タルク(1026g)、グラニュー糖(1820g)、酸化チタン(112g)、アラビアゴム末(172.2g)および精製水(910g)からなる練込液、タルク(2631g)およびアラビアゴム末(53.7g)からなる散布剤、グラニュー糖(1620g)および精製水(809.7g)からなるシロップ液を用い、3連糖衣機(16インチパン、菊水製作所)を用いて常法に従い糖衣被覆し、1錠あたり300mgの被覆を行い、糖衣錠を得た。

[表8]

	25mg錠
化合物A	25.0 mg
D-マンニトール	250.0 mg
アスコルビン酸ナトリウム	10.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	16.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.3 mg
グラニュー糖	145.0 mg
酸化チタン	5.6 mg
アラビアゴム末	10.4 mg
滅菌タルク	139.0 mg
合計	630.0 mg

## [0035] 評価例1

対照例2および実施例1で製造した製剤の安定性の評価は、各製剤をガラスシャーレ上に小分けしたものを、40℃で33%RHに調湿した系(相対湿度33%)で、それぞれ4週間保存し、残存率、および類縁物質(分解物)を測定することで行った。表9に化合物Aの25mg錠の安定性評価についての結果を示す。以下、化合物Aの含量および類縁物質の測定は、下記の条件で、HPLC法によって行った。

[0036] 含量: 製剤10個をとり、内部標準液A25mLを正確に加え、更にアセトニトリル75mLおよび10mM酢酸アンモニウム溶液25mLを加えて振り混ぜながら超音波処理した。超音波処理後、激しく振とうしてアセトニトリル125mLを加え、激しく振とうする。この懸濁液5mLを量り、抽出液を加えて100mLとした。調製した液について下記測定条件で定量した。

内部標準液A: 安息香酸2-ナフチルのアセトニトリル溶液(1g→25g)

内部標準液B:内部標準液A25mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に100 mLとした。

抽出液:10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(7:3)

測定波長:287nm

カラム:CHIRALCEL OJ-R 5 $\mu$ m 4.6mm x 150mm(ダイセル社製)

移動相:10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(9:16)

オープン温度:25°C付近

[0037] 類縁物質1:製剤10個をとり、アセトニトリル100mLおよび10mM酢酸アンモニウム溶液25mLを加えて振り混ぜながら超音波処理した。超音波処理後、激しく振とうしてアセトニトリル125mLを加え、激しく振とうした。この懸濁液5mLを量り、抽出液を加えて100mLとした。調製した液について下記測定条件で定量した。

抽出液:10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(7:3)

測定波長:287nm

カラム:CHIRALCEL OJ-R 5 $\mu$ m 4.6mm x 150mm(Waters社製)

移動相:10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(16:9)

オープン温度:25°C付近

[0038] 類縁物質2:製剤10個をとり、アセトニトリル100mLおよび10mM酢酸アンモニウム溶液25mLを加えて振り混ぜながら超音波処理した。超音波処理後、激しく振とうしてアセトニトリル125mLを加え、激しく振とうした。この懸濁液5mLを量り、抽出液を加えて100mLとした。調製した液について下記測定条件で定量した。

抽出溶媒:10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(3:4)

測定波長:287nm

カラム:CAPCELL PAK C18 MG 5 $\mu$ m 4.6mm x 150mm(資生堂社製)

移動相:10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(50:1)及びアセトニトリル／10mM酢酸アンモニウム溶液混液(9:1)によるグラジエント

オープン温度:25°C付近

[0039] 類縁物質3:製剤10個をとり、アセトニトリル100mLおよび10mM酢酸アンモニウム

溶液25mLを加えて振り混ぜながら超音波処理した。超音波処理後、激しく振とうしてアセトニトリル125mLを加え、激しく振とうした。この懸濁液5mLを量り、抽出液を加えて100mLとした。調製した液について下記測定条件で定量した。

抽出溶媒: 10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(3:7)

測定波長: 287nm

カラム: XTerra MS C18 3.5 $\mu$ m 4.6mm x 150mm(資生堂社製)

移動相: 10mM酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液(4:3)及びアセトニトリル／10mM酢酸アンモニウム溶液混液(9:1)によるグラジエント

オープン温度: 25°C付近

[0040] その結果、表9に示すように、対照例2の核錠では、類縁物質量の大幅な増加が認められた。実施例1のように糖衣錠とすることにより、類縁物質(分解物)の生成が顕著に抑制され、安定性が向上することが確認された。

[表9]

	保存条件および評価時点	残存率	総類縁物質
対照例2(核錠)	開始時	100.0 %	1.02 %
対照例2(核錠)	40°C、33%RH、1ヶ月	98.5 %	2.42 %
実施例1(糖衣錠)	開始時	100.0 %	1.02 %
実施例1(糖衣錠)	40°C、33%RH、1ヶ月	98.7 %	1.16 %

[0041] 評価例2

実施例2で製造した製剤の安定性の評価は、各製剤をガラスシャーレに小分けし、25°Cで33%RHに調湿した系(相対湿度33%)で、それぞれ2週間、2ヶ月保存、40°Cで33%RHに調湿した系(相対湿度33%)で、1ヶ月保存し、残存率、および類縁物質量(分解物)を測定することで行った。表10に化合物Aの25mg錠の製剤の安定性評価についての結果を示す。その結果、表10に示すように、安定であることが確認された。

[表10]

	保存条件および評価時点	残存率	総類縁物質
実施例2(糖衣錠)	開始時	100.0 %	1.13 %
実施例2(糖衣錠)	25°C、33%RH、2週間	99.8 %	1.24 %
実施例2(糖衣錠)	25°C、33%RH、2ヶ月	98.0 %	1.31 %
実施例2(糖衣錠)	40°C、33%RH 1ヶ月	100.7 %	1.25 %

## [0042] 評価例3

実施例4および実施例5で製造した製剤の安定性の評価は、各製剤を酸素ガス封入した容器内(酸素ガス濃度95%以上)に小分けし、40°Cで、それぞれ2週間保存し、残存率、および類縁物質(分解物)を測定することで行った。表11に化合物Aの100mg錠の糖衣被覆量100mg、170mgの製剤の安定性評価についての結果を示す。その結果、表11に示すように、安定であることが確認された。

## [表11]

	保存条件および評価時点	残存率	総類縁物質
実施例4(糖衣量:100mg)	開始時	100.0 %	1.78 %
実施例4(糖衣量:100mg)	酸素置換、40°C、2週間	100.4 %	1.77 %
実施例5(糖衣量:170mg)	開始時	100.0 %	1.80 %
実施例5(糖衣量:170mg)	酸素置換、40°C、2週間	99.8 %	1.74 %

## [0043] 評価例4

実施例6で製造した糖衣被覆量の異なる製剤(被覆量:80mg、90mg、100mg)および、対照例1で製造した100mg製剤の安定性の評価は、各製剤を酸素ガス封入した容器内(酸素ガス濃度95%以上)に小分けし、40°Cで、それぞれ4週間保存し、残存率、および類縁物質(分解物)を測定することで行った。表12に化合物Aの100mg錠の糖衣被覆量80mg、90mg、100mgの製剤の安定性評価についての結果を示す。その結果、表12に示すように、安定であることが確認された。また、糖衣被覆をおこなっていない対照例1の製剤については、類縁物質(分解物)の顕著な増加が認められた。

## [表12]

	保存条件および評価時点	残存率	総類縁物質
実施例6(糖衣量:80mg)	開始時	100.0 %	1.01 %
実施例6(糖衣量:80mg)	酸素置換、40℃、4週間	98.4 %	0.98 %
実施例6(糖衣量:90mg)	開始時	100.0 %	1.01 %
実施例6(糖衣量:90mg)	酸素置換、40℃、4週間	96.5 %	0.98 %
実施例6(糖衣量:100mg)	開始時	100.0 %	1.01 %
実施例6(糖衣量:100mg)	酸素置換、40℃、4週間	98.4 %	0.98 %
対照例1(フィルム錠)	開始時	100.0 %	3.30 %
対照例1(フィルム錠)	酸素置換、40℃、4週間	91.8 %	10.16 %

## [0044] 評価例5

実施例7で製造した糖衣層にフィルムコートをおこなった化合物Aの25mg製剤および100mg製剤の安定性の評価は、各製剤をガラスビンに小分けし密栓したものを、40℃で75%RHに調湿した系(相対湿度75%)で、それぞれ1ヶ月保存し、残存率、および類縁物質(分解物)を測定することで行った。表13に化合物Aの25mg製剤および100mg錠の安定性評価についての結果を示す。その結果、表13に示すように、いずれの製剤においても、類縁物質(分解物)の生成は認められず安定であることが確認された。

[表13]

	保存条件および評価時点	残存率	総類縁物質
実施例7(25mg)	開始時	100.0 %	1.14 %
実施例7(25mg)	40℃、1ヶ月	100.2 %	1.11 %
実施例7(100mg)	開始時	100.0 %	1.53 %
実施例7(100mg)	40℃、1ヶ月	100.9 %	1.41 %

## [0045] 評価例6

対照例1で製造した化合物Aの25mg錠および化合物Aの100mg錠の安定性の評価は、各製剤をガラスシャーレ上に小分けしたものを、40℃で33%RHに調湿した系(相対湿度33%)および40℃で75%RHに調湿した系(相対湿度75%)で、それぞれ6ヶ月保存し、残存率、および酸化分解物含量を測定(1ヶ月後、および6ヵ月後)することで行った。表14に化合物Aの25mg錠および100mg錠の安定性評価についての結果を示す。表14から明らかなように、類縁物質の増加が認められた。

[表14]

	保存条件および評価時点	残存率	総類縁物質
対照例1 (25mg)	開始時	100.0 %	1.77 %
対照例1 (25mg)	40°C、33%RH、1ヶ月	95.8 %	4.83 %
対照例1 (25mg)	40°C、33%RH、6ヶ月	92.0 %	8.48 %
対照例1 (25mg)	40°C、75%RH、1ヶ月	98.5 %	2.33 %
対照例1 (25mg)	40°C、33%RH、6ヶ月	92.0 %	8.48 %
対照例1 (100mg)	開始時	100.0 %	3.21 %
対照例1 (100mg)	40°C、33%RH、1ヶ月	97.0 %	6.13 %
対照例1 (25mg)	40°C、33%RH、6ヶ月	92.0 %	8.48 %
対照例1 (100mg)	40°C、75%RH、1ヶ月	99.5 %	4.38 %
対照例1 (25mg)	40°C、33%RH、6ヶ月	92.0 %	8.48 %

## [0046] 評価例7

実施例7で製造した糖衣層にフィルムコートをおこなった化合物Aの25mg製剤および100mg製剤の安定性の評価は、各製剤をガラスビンに小分けしたものを開栓状態で、40°Cで乾燥剤を入れた系、40°Cで44%RHに調湿した系(相対湿度44%)および40°Cで75%RHに調湿した系(相対湿度75%)で、それぞれ10ヶ月保存し、残存率、および類縁物質(分解物)を測定することで行った。その結果、表15に示すように、いずれの製剤においても、類縁物質(分解物)の生成は認められず安定であることが確認された。

[表15]

	評価時点	残存率	総類縁物質
実施例7 (25mg)	開始時	100.0 %	1.46 %
実施例7 (25mg)	40°C、乾燥剤、10ヶ月	101.9 %	1.44 %
実施例7 (25mg)	40°C 44%RH 10ヶ月	103.1 %	1.47 %
実施例7 (25mg)	40°C 75%RH 10ヶ月	102.7 %	1.48 %
実施例7 (100mg)	開始時	100.0 %	1.41 %
実施例7 (100mg)	40°C、乾燥剤、10ヶ月	98.3 %	1.41 %
実施例7 (100mg)	40°C、44%RH、10ヶ月	98.5 %	1.38 %
実施例7 (100mg)	40°C、75%RH、10ヶ月	97.0 %	1.38 %

## [0047] 評価例8

実施例9および実施例7で製造した化合物Aの各25mg製剤について溶出性を比較した。その結果、図1に示すように、対照例3の製剤に比べ、実施例7の製剤の溶出は有意に早いものであった。

溶出試験条件: 日局パドル法、100 rpm、37°C、

溶出試験液:0.3 mol/Lラウリル硫酸ナトリウムを含む0.05mol/Lクエン酸緩衝液(pH3.0)、900 mL

#### 産業上の利用可能性

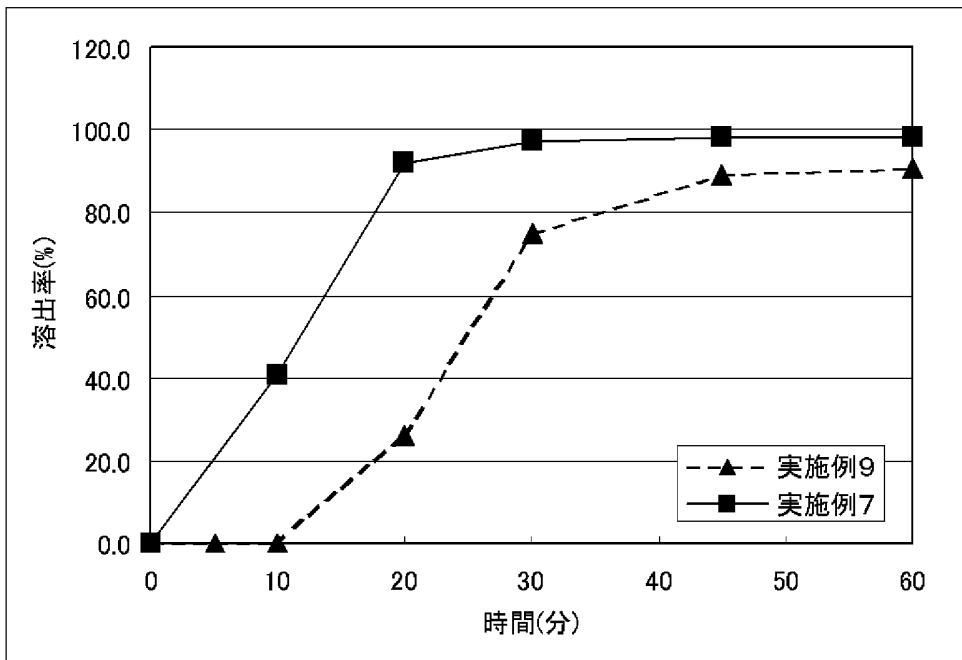
[0048] 本発明によれば、酸素に対して不安定な有効成分の酸化を抑制した製剤が提供される。

## 請求の範囲

- [1] 酸素に対して不安定な有効成分を含む部分と、  
(1)糖衣基材として糖アルコール、および(2)結合剤を含有する糖衣層とを有し、  
当該部分が当該糖衣層によって被覆されている製剤。
- [2] 糖アルコールが、エリスリトール、マンニトール、キシリトール、およびソルビトールか  
ら選択される1種以上の糖アルコールである請求項1記載の製剤。
- [3] 糖アルコールがエリストールである請求項1記載の製剤。
- [4] 糖衣基材としてさらに糖を含有する請求項1記載の製剤。
- [5] 結合剤がアラビアゴムである請求項1記載の製剤。
- [6] さらにフィルムコート層を有し、糖衣層が当該フィルムコート層によって被覆されてい  
る請求項1記載の製剤。
- [7] さらに抗酸化剤を含有する請求項1記載の製剤。
- [8] 酸素に対して不安定な有効成分が(R)-5, 6-ジメトキシ-2-[2, 2, 4, 6, 7-  
ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イ  
ル]イソインドリンである請求項1記載の製剤。
- [9] 糖衣層の重量が、製剤全体の重量の約20%~約40%である請求項1記載の製剤  
。
- [10] 糖衣層が約1~約50% (w/w)の結合剤を含有する請求項1記載の製剤。
- [11] 錠剤である請求項1記載の製剤。
- [12] 酸素によって酸化されうる有効成分を含有する製剤において、  
当該有効成分を含む部分を、  
(1)糖衣基材としての糖および/または糖アルコール、ならびに(2)結合剤を含有す  
る糖衣層で被覆することを特徴とする有効成分の酸化の抑制方法。
- [13] 酸素によって酸化されうる有効成分を含有する部分と糖衣層とを有する製剤におい  
て、  
糖衣層に結合剤を含有させることを特徴とする、糖衣層の酸素透過の抑制方法。
- [14] 酸素によって酸化されうる有効成分を含む部分を、  
(1)糖衣基材としての糖および/または糖アルコール、ならびに(2)結合剤を含有す

る糖衣層で被覆することを特徴とする当該有効成分の酸化が抑制された糖衣製剤の製造方法。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/36(2006.01) i, A61K9/16(2006.01) i, A61K9/20(2006.01) i, A61K31/4035 (2006.01) i, A61K47/10(2006.01) i, A61K47/26(2006.01) i, A61P25/16(2006.01) i, A61P25/28(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) A61K9/36, A61K9/16, A61K9/20, A61K31/4035, A61K47/10, A61K47/26, A61P25/16, A61P25/28 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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/51355 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text; Claims; page 19, line 25 to page 21, 3rd line from the bottom; examples 5, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 23; test examples 3 to 14; registry No.274907-61-8 & CA 2469940 A1 & AU 2002/366313 A1 & JP 2003-246733 A & EP 1457207 A1 & US 2005/118202 A1	1-14
P, Y	JP 2006-83162 A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 30 March, 2006 (30.03.06), Full text; Claims; Par. Nos. [0012] to [0026]; example 3 (Family: none)	1-14
<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 application or patent 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 August, 2006 (21.08.06)		Date of mailing of the international search report 29 August, 2006 (29.08.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311618

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	JP 2005-298373 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 27 October, 2005 (27.10.05), Full text; Claims 9, 10; Par. Nos. [0010] to [0017]; examples 1, 2 (Family: none)	1-14
Y	JP 2002-179559 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text; Claims; Par. Nos. [0007] to [0011]; examples 2, 3 (Family: none)	1-14
Y	JP 2003-155226 A (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 27 May, 2003 (27.05.03), Full text; Claims; Par. No. [0004]; examples 1 to 6 (Family: none)	1-14
Y	JP 2002-47174 A (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12 February, 2002 (12.02.02), Full text; Claims; Par. No. [0004]; tables 1, 2 (Family: none)	1-14
Y	JP 2004-123578 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.), 22 April, 2004 (22.04.04), Full text; Claims; examples 1, 2 (Family: none)	1-14
Y	JP 2003-113060 A (Lion Corp.), 18 April, 2003 (18.04.03), Full text; Claims; Par. No. [0009]; example 1 (Family: none)	1-14
Y	JP 9-25245 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 28 January, 1997 (28.01.97), Full text; Claims; examples & EP 753262 A2 & US 5667573 A	1-14
Y	JP 2-138117 A (SSP Co., Ltd.), 28 May, 1990 (28.05.90), Full text; Claims; example 3 (Family: none)	1-14
Y	JP 2001-139495 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), Full text; Claims; examples 1, 3, 4; comparative examples 1, 2 (Family: none)	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311618

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-514848 A (Biochemie GmbH.), 22 April, 2003 (22.04.03), Full text; Claim 10; Par. No. [0009]; examples 1 to 7 & WO 01/37816 A2                      & AU 2001/23585 A1 & EP 1231903 A2                        & US 2006/34917 A1	1-14
Y	JP 2003-292436 A (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15 October, 2003 (15.10.03), Full text; Claims; examples & WO 03/63603 A1                      & AU 2003/239645 A1 & US 2004/156993 A1                & EP 1504673 A1	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K9/36(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i,  
 A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i

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. A61K9/36, A61K9/16, A61K9/20, A61K31/4035, A61K47/10, A61K47/26, A61P25/16, A61P25/28

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  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2006年

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)  
 CAplus(STN), WPIDS(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
Y	WO 03/51355 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2003.06.26 文献全体 ; 請求の範囲、P.19 第 25 行-P.21 下から第 3 行、実施例 5,7,9,11,13,14,16,17,19,21,23、実験例 3-14 ERGISTRY NO. 274907-61-8 & CA 2469940 A1 & AU 2002/366313 A1 & JP 2003-246733 A & EP 1457207 A1 & US 2005/118202 A1	1-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。  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 21.08.2006	国際調査報告の発送日 29.08.2006
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保 元浩 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
P, Y	JP 2006-83162 A (日本新薬株式会社) 2006.03.30 文献全体; 特許請求の範囲、【0012】 - 【0026】、実施例 3 (ファミリーなし)	1 - 1 4
P, Y	JP 2005-298373 A (協和醗酵工業株式会社) 2005.10.27 文献全体; 請求項 9,10、【0010】 - 【0017】、実施例 1,2 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 2002-179559 A (武田薬品工業株式会社) 2002.06.26 文献全体; 特許請求の範囲、【0007】 - 【0011】、実施例 2,3 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 2003-155226 A (東和化成工業株式会社) 2003.05.27 文献全体; 特許請求の範囲、【0004】、実施例 1-6 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 2002-47174 A (東和化成工業株式会社) 2002.02.12 文献全体; 特許請求の範囲、【0004】、表 1,2 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 2004-123578 A (大日本インキ化学工業株式会社) 2004.04.22 文献全体; 特許請求の範囲、実施例 1,2 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 2003-113060 A (ライオン株式会社) 2003.04.18 文献全体; 特許請求の範囲、【0009】、実施例 1 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 9-25245 A (三菱化学株式会社) 1997.01.28 文献全体; 特許請求の範囲、実施例 & EP 753262 A2 & US 5667573 A	1 - 1 4
Y	JP 2-138117 A (エスエス製薬株式会社) 1990.05.28 文献全体; 特許請求の範囲、実施例 3 (ファミリーなし)	1 - 1 4
Y	JP 2001-139495 A (信越化学工業株式会社) 2001.05.22 文献全体; 特許請求の範囲、実施例 1,3,4、比較例 1,2 (ファミリーなし)	1 - 1 4

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
Y	JP 2003-514848 A (バイカミ・ゲゼルシャフト・エム・ベーク・ハー) 2003.04.22 文献全体 ; 請求項 10、【0009】、実施例 1-7 & WO 01/37816 A2 & AU 2001/23585 A1 & EP 1231903 A2 & US 2006/34917 A1	1 - 1 4
Y	JP 2003-292436 A (東和化成工業株式会社) 2003.10.15 文献全体 ; 特許請 求の範囲、実施例 & WO 03/63603 A1 & AU 2003/239645 A1 & US 2004/156993 A1 & EP 1504673 A1	1 - 1 4