

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4420671号
(P4420671)

(45) 発行日 平成22年2月24日 (2010. 2. 24)

(24) 登録日 平成21年12月11日 (2009. 12. 11)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/47 (2006. 01)
A 6 1 K 9/16 (2006. 01)
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)
A 6 1 K 47/12 (2006. 01)
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/32

請求項の数 2 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-537603 (P2003-537603)
(86) (22) 出願日 平成14年10月22日 (2002. 10. 22)
(65) 公表番号 特表2005-510497 (P2005-510497A)
(43) 公表日 平成17年4月21日 (2005. 4. 21)
(86) 国際出願番号 PCT/CA2002/001604
(87) 国際公開番号 W02003/035036
(87) 国際公開日 平成15年5月1日 (2003. 5. 1)
審査請求日 平成16年6月22日 (2004. 6. 22)
(31) 優先権主張番号 60/339, 549
(32) 優先日 平成13年10月26日 (2001. 10. 26)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 305042057
メルク フロスト カナダ リミテッド
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ
・3・エル・1、カークランド、トランス
ーカナダ・ハイウェイ・1 6 7 1 1
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢敦
(74) 代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モンテルカスト顆粒製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 m g のモンテルカスト遊離酸を供与するサシェを充填するための流動性かつ分散性医薬組成物であって、

(i) 薬学的に許容される基剤を含む顆粒であって、前記基剤はヒドロキシプロピルセルロースで塊状にされた噴霧乾燥したマンニトールであって、モンテルカストナトリウムでコーティングされているものである前記顆粒；および

(i i) ステアリン酸マグネシウムを含む、

前記顆粒は、前記基剤をモンテルカストナトリウム水溶液でコーティングした後に乾燥することによって調製される前記医薬組成物。

【請求項 2】

4 m g のモンテルカスト遊離酸を供与するための、請求項 1 に記載の医薬組成物を含むサシェ。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

モンテルカストナトリウム (S I N G U L A I R (登録商標)) は、成人、および2歳を超える小児の患者の喘息の治療に認可されているロイコトリエン受容体拮抗薬である。この薬剤は、現在、季節性アレルギー性鼻炎の治療、ならびに6カ月程度の年少の小児で

10

20

の潜在的有用性について研究されている。現在、モンテルカストナトリウムは、10mgの成人用フィルムコート錠、4mgおよび5mgの子供用チュアブル錠として入手することができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

本発明は、直接、または食物や他の食料品に混合して摂取することができる、顆粒粉末状態の新規なモンテルカストナトリウム製剤に関する。新規な製剤は、錠剤の嚥下または咀嚼が困難な患者、あるいはそのようにしないのが好ましい患者が使用するのに適している。

10

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、モンテルカストナトリウムでコーティングした基剤 (s u b s t r a t e) 、および滑沢剤を含む顆粒を含む、流動性かつ分散性の医薬組成物を提供する。本組成物の顆粒は、基剤に、場合によっては最初に薬学的に許容される結合剤で塊状にした後、モンテルカストナトリウム水溶液でコーティングされることによって調製することができる。得られた薬剤顆粒を乾燥し、薬学的に許容される滑沢剤と混合して、包装に適した流動性かつ分散性の組成物を生成する。

【0004】

本発明において、基剤は、薬学的に許容されるものであれば任意であり、通常、マンニトール、ショ糖、ラクトース、キシリトールなどの糖を使用する。基剤は自由流動形で使用することが好ましく、この形は、最終製品の顆粒を市販向けの単位用量のポーチ (p o u c h) に正確な用量で詰め易いことを特徴とする。基剤が自由流動しない場合は、個々の粒子を塊状にして大きな顆粒にする必要がある。

20

【0005】

顆粒の一実施形態では、基剤は、噴霧乾燥したマンニトールであり、これは従来の方法を利用したマンニトール水溶液の噴霧乾燥によって調製することができる。市販の噴霧乾燥マンニトール (例えばPEARLITOL (登録商標) SD200、Roquette Freres社、フランス) を本発明で使用することもできる。一般に、PEARLITOL (登録商標) SD200などの噴霧乾燥マンニトールの個々の粒子は球形であり、それがこの材料に自由流動特性を与えている。マンニトールは、その甘味、清涼味、および非吸湿性を理由に好んで使用されている。基剤は、通常、組成物重量の約95～約98%含まれる。

30

【0006】

基剤自体が、非常に自由流動性が高い場合、さらに塊状にしなくとも顆粒剤の製造に使用することができ、または場合によっては、まず基剤を薬学的に許容される結合剤で塊状にしてもよい。薬学的に許容される適当な結合剤には、例えば、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、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドンがある。基剤粒子の塊状化は、基剤上に結合剤水溶液を塗布すること、例えば、結合剤溶液を基剤の流動床上に噴霧することによって実施することができる。通常、結合剤を使用する場合、結合剤は組成物の約2～約5%含まれる。得られた塊状の基剤粒子を乾燥し、次のステップで使用する。

40

【0007】

例えば、薬剤の水溶液を直接基剤流動床上に噴霧することによって、基剤粒子をモンテルカストナトリウムでコーティングして顆粒剤を生成する。造粒工程を通して薬剤コーティング顆粒を得、この顆粒を乾燥後、整粒して約850ミクロン未満の顆粒を得る。整粒した顆粒を滑沢剤と混合し、その顆粒を最終生成物用の容器に充填する。

【0008】

モンテルカストナトリウムは、公知の化合物であり、その調製方法は、例えば米国特許第5,565,473号および同第5,614,632号に開示されている。本発明での

50

使用には、モンテルカストナトリウム水溶液は造粒過程で使用する。各単位用量包装に所望量のモンテルカストナトリウムが含まれるように、モンテルカストは、通常組成物の約0.4%～約5%含まれ、用量単位当たり約2mg～約20mg含まれる。

【0009】

当業者であれば、他の不活性成分を組成物に添加して、最終生成物に所望の特性、例えば味や外観を与えることができ、例えば、アスパルテームなどの甘味料、香味剤、および食用着色剤を添加できることが理解されよう。

【0010】

乾燥し、整粒した顆粒剤を滑沢剤と転動混合して、単位投与形への充填作業時の生成物の流動性を促進し、このような作業時に移動する金属成分の結合を防止する。適当な滑沢剤は、薬学的に許容されるもので、それだけには限らないが、ステアリン酸マグネシウムやタルクが含まれる。通常、滑沢剤は組成物の約0.25～約1%含まれる。

10

【0011】

滑沢させた顆粒を最終単位投与用包装に充填する。この包装により顆粒剤は光および湿気から保護される。適当な包装の一例は、（例えばアルミニウム）ホイル製のポーチ、またはサシェ（Sachet）である。ホイルをポリエステルフィルムの外装でラミネートしてもよく、このフィルムは（噛み裂き、引き裂き）チャイルドレジスタント包装として作用する。内側の低密度ポリエチレンラミネートは、ポーチのヒートシール成分としての役割を果たす。

【0012】

20

モンテルカストナトリウムは、ロイコトリエン受容体拮抗薬であり、したがってロイコトリエンが媒介する疾患および異常の治療および予防に使用することができる。ロイコトリエン拮抗薬は、特に喘息、（季節性および通年性を含む）アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、副鼻腔炎、鼻ポリープ、慢性閉塞性肺疾患、鼻結膜炎を含む結膜炎、片頭痛、嚢胞性線維症、（呼吸器合胞体ウイルスなど）ウイルス性細気管支炎の二次的な喘鳴の治療に有用である。

【0013】

喘息の治療には、本組成物を患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの軟らかい食物に予め混ぜることによって、患者に投与することができる。喘息に対して確立されているモンテルカストの用量は、通常、成人には1日約10mg、子供には1日約2～約5mgである。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

30

【0014】

（季節性および通年性を含む）アレルギー性鼻炎の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。アレルギー性鼻炎に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgである。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

40

【0015】

アトピー性皮膚炎の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。アトピー性皮膚炎に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に

50

基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

【0016】

慢性蕁麻疹の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。慢性蕁麻疹に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

【0017】

副鼻腔炎の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの軟らかい食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。副鼻腔炎に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

【0018】

鼻ポリープの治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。鼻ポリープに対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

【0019】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの軟らかい食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。COPDに対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

【0020】

（鼻結膜炎を含む）結膜炎の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。結膜炎に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

【0021】

嚢胞性線維症の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。嚢胞性線維症に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

10

20

30

40

50

【0022】

小児喘鳴（wheezing）症候群、または（呼吸器合胞体ウイルスなどの）ウイルス性細気管支炎の二次的な喘鳴の治療には、患者の口腔に直接投与、または例えばアップルソースなどの食物に予め混ぜることによって、本組成物を患者に投与することができる。こうした状態に対するモンテルカストの用量は、成人には1日約10mg、小児には1日約2～約5mgでよい。しかし、投与量は、治療対象となる状態の性質および重症度、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応によって変わり得、当技術分野の通常の技術を有する内科医であれば、通常の用量を上方または下方修正して、個々の特徴および患者の必要性に基づいて、適当な用量および投薬スケジュールを工夫することができるであろう。

10

【0023】

本発明の医薬組成物の調製についての以下の説明は、例示にすぎず、いかなる形でも本発明の範囲を制限するものではないと解釈すべきである。

【0024】

通常、顆粒剤の調製では、頂部噴霧ノズルを備えた流動床造粒機に基剤を投入する。流動化基剤上に結合剤水溶液を規定速度で噴霧して顆粒を形成する。顆粒を乾燥し、乾燥顆粒にモンテルカストナトリウム水溶液を噴霧する。得られた顆粒剤を乾燥し、乾燥顆粒を850ミクロン未満に整粒し、次いで転動混合によって滑沢剤と混合する。滑沢剤を添加した顆粒をさらに再混合後、ポーチに充填する。

【実施例】

20

【0025】

モンテルカストナトリウム経口顆粒の調製

マンニトールの造粒

高剪断攪拌器を備えた適切な容量のステンレス鋼容器に、精製水USP（102kg）を入れ、約300rpmで攪拌しながらヒドロキシプロピルセルロースLF（HPC、4.16kg）を加える。ヒドロキシプロピルセルロースが目視検査によって完全に溶解するまで300rpmで混合を続ける。溶液は、使用前に完全に消泡させ、製造から72時間以内に使用する。

【0026】

670L造粒容器（bowl）付き流動床造粒機に、マンニトール（Pearlitol SD200、Roquette Freres社、194kg）を入れ、カラム中のマンニトールに、予め以下の処理パラメータを使用して製造したHPC溶液（106kg）を噴霧する。

30

【0027】

入口空気量 約2500scfm

入口空気温度 約68℃

入口空気露点 約12℃

噴霧化空気量 約46scfm

噴霧速度 約1310g/分

HPC溶液の投入完了後、以下の処理パラメータを使用してカラム中で生成物をLOD（乾燥減量）0.5%以下の終点まで乾燥する。

40

【0028】

入口空気量 約2500scfm

入口空気温度 約68℃

入口空気露点 約12℃

噴霧化空気流量 約30scfm

漏水防止処理を施していない（unlined）ステンレス鋼ドラムに乾燥生成物を投入する。

【0029】

薬剤溶液の調製

50

高剪断攪拌器を備えた適切な容量のステンレス鋼容器に精製水U S P (4 9 . 0 k g 、理論量) を入れ、約 2 3 0 r p m で攪拌しながらモンテルカストナトリウム (1 . 7 0 k g 、理論量) を加える。モンテルカストナトリウムが目視検査によって完全に溶解するまで 2 3 0 r p m で混合し続ける。使用前に溶液を完全に消泡させる (薬剤溶液は製造から 2 4 時間以内に使用する) 。調製した薬剤溶液の量は、噴霧乾燥のため理論量より 2 % 過剰なことを反映している。工程のコーティング効率が変化する場合には、コーティング溶液の必要量をそれに合わせて調整することができる。

【 0 0 3 0 】

薬剤コーティング／乾燥

6 7 0 L 造粒容器付き流動床造粒機に、乾燥マンニトール顆粒 (1 9 8 k g 、理論量) を入れる。以下の処理パラメータを使用して、カラム中の造粒物に、モンテルカスト溶液 (5 0 . 7 k g 、理論量) をコートする。

10

【 0 0 3 1 】

入口空気量 約 2 5 0 0 s c f m

入口空気温度 約 6 8 °C

入口空気露点 約 1 2 °C

噴霧化空気量 約 3 5 s c f m

噴霧速度 約 1 3 1 0 g / 分

溶液の投入完了後、以下の処理パラメータを使用して、カラム中で生成物を L O D 0 . 5 % 以下の終点まで乾燥する。

20

【 0 0 3 2 】

入口空気量 約 2 5 0 0 s c f m

入口空気温度 約 6 8 °C

入口空気露点 約 1 2 °C

噴霧化空気量 約 2 5 s c f m

乾燥後、乾燥顆粒 (2 0 0 k g 、理論量) を # 2 0 メッシュ (約 8 5 0 ミクロン) の篩にかける。滑沢化させるまでは、2 0 メッシュ (約 8 5 0 ミクロン) の篩を通り抜けた造粒物は、漏水防止処理を施していないステンレス鋼容器中に保存する。

【 0 0 3 3 】

上掲の薬剤溶液の量は、噴霧乾燥のため理論量より 2 . 1 4 % 過剰なことを反映している。工程のコーティング効率が変化する場合には、コーティング溶液の必要量をそれに合わせて調整することができる。加えて、噴霧する実際の薬剤溶液の量は、乾燥マンニトール造粒物の収量に基づいて調整することができる。上掲の薬剤溶液量は、噴霧できる最大量である (マンニトール造粒物の収率を 1 0 0 % と仮定) 。

30

【 0 0 3 4 】

滑沢化

6 0 0 L 蓋付き容器 (b i n) に、整粒した造粒物 (2 0 0 k g 、理論量) およびステアリン酸マグネシウム (予め # 3 0 メッシュ、約 6 0 0 ミクロンの篩にかけたもの、0 . 5 0 0 k g) を入れる。この 6 0 0 L 蓋付き容器を約 6 r p m で 1 0 分間混合する。滑沢させた混合物を漏水防止処理を施していないステンレス鋼ドラムに投入する。

40

【 0 0 3 5 】

再混合

6 0 0 L 蓋付き容器に滑沢させた造粒物を投入し、この 6 0 0 L 蓋付き容器を約 6 r p m で 1 0 分間混合する。サシェに充填するまで、再混合造粒物を密閉した蓋付き容器に保存する。

【 0 0 3 6 】

サシェに充填

サシェ充填ライン上に再混合造粒物入りの 6 0 0 L 蓋付き容器を置く。2 軸オーガー (dual auger) 充填器でホイル製サシェに再混合造粒物を充填する。平均充填量：目標 0 . 5 0 0 g / サシェ。S i n g u l a i r (商標) 経口顆粒 4 m g の組成を以下に示す。

50

【 0 0 3 7 】

【表 1】

成分	mg／ポーチ	供給源または販売元
モンテルカストナトリウム	4.16*	Merck & Co.
マンニトール (Pearlitol SD200)	484.19	Roquette Freres
ヒドロキシプロピルセルロース LF NF	10.4	Hercules Inc.
精製水 USP	(374)**	Merck & Co.
ステアリン酸マグネシウム NF	1.25	Mallinckrodt
合計	500.0	
ホイル製ポーチ		Algroup Lawson Mardon

* モンテルカスト遊離酸 4.0mg に相当

** 処理中に除去

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 ダウン, ブライアン

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウェイ・16711

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第97/016173 (WO, A1)

特開昭52-083916 (JP, A)

特開平02-180813 (JP, A)

特開平02-174931 (JP, A)

特開平02-258719 (JP, A)

特開平05-092918 (JP, A)

特開平09-067247 (JP, A)

国際公開第00/030647 (WO, A1)

特開平09-059156 (JP, A)

米国特許第06262077 (US, B1)

日野知証 他, ドライパウダー吸入製剤の粒子設計, Pharm Tech Jpn, 1998年, Vol.14, No.10, p.1555-1563

YOSHIKI, K., Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate., International Journal of Pharmaceutics, 1998年, Vol.172, No.1-2, p.179-188

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/47

A61K 9/14-9/64

A61K 47/00-47/48

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)