

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6210640号
(P6210640)

(45) 発行日 平成29年10月11日 (2017.10.11)

(24) 登録日 平成29年9月22日 (2017.9.22)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)

請求項の数 2 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-126338 (P2014-126338)
 (22) 出願日 平成26年6月19日 (2014.6.19)
 (65) 公開番号 特開2016-3224 (P2016-3224A)
 (43) 公開日 平成28年1月12日 (2016.1.12)
 審査請求日 平成28年7月7日 (2016.7.7)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 593030071
 大原薬品工業株式会社
 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121番地15
 (74) 代理人 100153394
 弁理士 謝 卓峰
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (72) 発明者 藤井 利文
 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15
 大原薬品工業株式会社医薬開発研究所内
 審査官 渡部 正博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホリナートカルシウム含有錠

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

錠剤の全重量に対し、ホリナートカルシウムを15～25重量パーセント含み、デンプン、グリコール酸ナトリウムを含まず、部分アルファ化デンプンを5～20重量パーセント含み、さらに乳糖水和物及び結晶セルロースを53～79.5重量パーセント含み、ステアリン酸マグネシウムを0.5～2重量パーセント含む錠剤。

【請求項 2】

錠剤の全重量に対し、部分アルファ化デンプンを5～10.6重量パーセント含む、請求項1に記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はホリナートカルシウムを含んでなる錠剤で、水中における錠剤からのホリナートの溶出速度が速く、かつ、湿度に対して安定な錠剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ホリナートカルシウム（日本医薬品一般名称）は、N-〔4-〔（2-アミノ-5-ホルミル-4-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロプテリジン-6-イル）メチルアミノ〕ベンゾイル〕-L-グルタミン酸モノカルシウム塩であり、胃ガン、結腸・直腸ガンに対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強剤として用いられている。

【 0 0 0 3 】

一方、ホリナートカルシウムを含有する錠剤は湿度に対して不安定であることから、水中における錠剤からの原薬の溶出が速やかで、湿度に対して安定な錠剤の設計が困難であるという問題を有している。湿度に対して不安定な錠剤は、高防湿のフィルム素材で P T P 包装した後に、その P T P シートをアルミニウム製の袋に封入して湿度の影響を受けない形態とするのが一般的であるが、薬局で包装が開封されて錠剤が患者に手渡されることを考慮すれば、無包装の状態でも原薬の保存安定性にすぐれていることが望ましい。

従来技術として、ホリナートカルシウム等のバイオアベイラビリティを向上させた組成物の発明について開示はあるが（特許文献 1）、ホリナートカルシウムを含有する錠剤について、湿度環境下での安定性を改善する技術に関する発明や報告は見当たらない。

10

【 0 0 0 4 】

【特許文献 1】特許第 4 5 0 9 5 5 2 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

本発明の課題は、ホリナートカルシウムを含有する錠剤で、水中における錠剤からのホリナートカルシウムの溶出速度が速く、かつ、無包装の状態を高湿度環境下に保存されても安定な錠剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

20

本発明者は鋭意検討した結果、意外にも、崩壊剤としてデンプングリコール酸ナトリウム等の塩基性崩壊剤でないものを使用すると、水中における錠剤からのホリナートカルシウムの溶出速度が速やかで、かつ、湿度環境下で保存しても安定な錠剤が得られることを見出し、さらに検討を加え、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

（ 1 ）錠剤の全重量に対し、ホリナートカルシウムを 1 5 ～ 2 5 重量パーセント含み、塩基性崩壊剤を含まず、塩基性崩壊剤でない崩壊剤を 5 ～ 2 0 重量パーセント含み、さらに賦形剤及び滑沢剤を含有する錠剤、

（ 2 ）塩基性崩壊剤でない崩壊剤が部分アルファー化デンプンである前記（ 1 ）に記載の錠剤、

30

（ 3 ）賦形剤が乳糖水和物及び結晶セルロースであり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである前記（ 1 ）又は（ 2 ）に記載の錠剤、

（ 4 ）錠剤の全重量に対し、賦形剤の含有量が 5 3 ～ 7 9 . 5 重量パーセントであり、ステアリン酸マグネシウムの含有量が 0 . 5 ～ 2 重量パーセントである前記（ 3 ）に記載の錠剤、を提供するものである。

なお、本発明における、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤とは「医薬品添加物辞典（日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社、2 0 0 7 年発行）」の「用途別索引」で当該名に分類されたものを指し、本発明における塩基性崩壊剤とは前記崩壊剤の中で強塩基の塩であるものを指す。

【発明の効果】

40

【 0 0 0 7 】

本発明の錠剤は、水中における錠剤からのホリナートの溶出速度が速やかである。例えば、本発明の錠剤を、第 1 5 改正日本薬局方溶出試験法に基づいて、精製水 9 0 0 m L、パドル回転数 5 0 r p m の試験条件にて溶出試験した際、溶出試験開始から 1 5 分後のホリナートの溶出率は 8 5 % 以上である。

【 0 0 0 8 】

また、本発明の錠剤は湿度に対して安定である。例えば、本発明の錠剤を無包装の状態で温度 5 0 相対湿度 7 5 % の環境下で 1 週間保存した際、ホリナートカルシウムの類縁物質総量の増加量は 0 . 2 % 未満である。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 0 9 】

本発明の錠剤は、15～25重量パーセントのホリナートカルシウムを含み、塩基性崩壊剤を含まず、5～20重量パーセントの塩基性崩壊剤でない崩壊剤を含み、賦形剤、滑沢剤を含有する。

【 0 0 1 0 】

含有を避けるべき塩基性崩壊剤とは、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウムである。

使用が可能な塩基性崩壊剤でない崩壊剤としては、例えば、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、コーンスターチ、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができ、なかでも部分アルファー化デンプンが好ましい。

10

【 0 0 1 1 】

本発明で用いられる賦形剤としては、例えば乳糖水和物、結晶セルロース、D-マンニトール、トウモロコシデンプン等であり、好ましくは乳糖水和物及び結晶セルロースからなる群から少なくとも1種が選ばれる。乳糖水和物の好ましい含有量は53～79.5重量パーセントである。

【 0 0 1 2 】

本発明で用いられる滑沢剤としては、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、タルク等であり、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。ステアリン酸マグネシウムの好ましい含有量は0.5～2重量パーセントである。

【 0 0 1 3 】

本発明の錠剤には、必要に応じて、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム等の流動化剤や、黄色三二酸化鉄、アルミニウムレーキ色素等の着色剤を含有せしめることができる。

20

【 0 0 1 4 】

本発明の錠剤は、ホリナートカルシウムに、賦形剤、塩基性崩壊剤でない崩壊剤、滑沢剤を混合し、これをロータリー打錠機で圧縮成形する直接打錠法で製することができる。

本発明の錠剤は、素錠の表面にフィルムをコーティングしてフィルム錠とすることができる。コーティングするフィルム液には、例えばヒドロキシプロピルセルロースやポリビニルアルコール系ポリマーの水溶性ポリマーを水に溶解した液に、例えばタルクや酸化チタンを懸濁した液が用いられる。コーティングにはフィルムコーティング装置が用いられる。

30

【 実施例 】

【 0 0 1 5 】

以下に実施例等により本発明を詳細に説明する。

[実施例 1]

ホリナートカルシウムを27mg（ホリナートとして25mg）含有し、塩基性崩壊剤でない崩壊剤として部分アルファー化デンプンを含有する錠剤を直接打錠法で製した例を説明する。錠剤の組成を表1に示す。

【 表 1 】

	成分	1錠当たり (mg/錠)	対素錠の 重量%
活性成分	ホリナートカルシウム	32.03	18.8
賦形剤	乳糖水和物	90.97	53.5
	結晶セルロース	27	15.9
崩壊剤	部分アルファー化デンプン	18	10.6
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	2	1.2
錠剤計		170	100

40

製造法は次の通りである。水分量15.7%のホリナートカルシウム64.06g、乳糖水和物181.94g、結晶セルロース54g及び部分アルファー化デンプン36gをポリエチレン製の袋に投入し、混合した。次いで、この混合物にステアリン酸マグネシウ

50

ム 4 g を加え、ポリエチレン製の袋にて混合した。次いで、この混合物を、ロータリー式打錠機（菊水製作所：V E L A 5 - M 型）を用いて直径 8 mm に圧縮成形し、錠剤を得た。

〔比較例 1〕

【0016】

ホリナートカルシウムを 27 mg（ホリナートとして 25 mg）含有し、塩基性崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウムを 18 mg 含有する錠剤を直接打錠法で製した例を説明する。錠剤の組成を表 2 に示す。

【表 2】

	成分	1 錠当たり (mg/錠)	対素錠の 重量%
活性成分	ホリナートカルシウム	31.14	17.9
賦形剤	乳糖水和物	90.86	52.2
	結晶セルロース	27	15.5
崩壊剤	部分アルファ化デンプン	6	3.5
	デンプングリコール酸ナトリウム	18	10.3
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	1	0.6
錠剤計		174	100

10

製造法は次の通りである。水分量 13.3% のホリナートカルシウム 6.23 g、乳糖水和物 18.17 g、結晶セルロース 5.4 g、部分アルファ化デンプン 1.2 g 及びデンプングリコール酸ナトリウム 3.6 g をポリエチレン製の袋に投入し、混合した。次いで、この混合物にステアリン酸マグネシウム 0.2 g を加え、ポリエチレン製の袋にて混合した。次いで、この混合物を、ロータリー式打錠機（菊水製作所：V E L A 5 - M 型）を用いて直径 8 mm に圧縮成形し、錠剤を得た。

20

〔比較例 2〕

【0017】

ホリナートカルシウムを 27 mg（ホリナートとして 25 mg）含有し、塩基性崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウムを 9 mg 含有する錠剤を直接打錠法で製した例を説明する。錠剤の組成を表 3 に示す。

30

【表 3】

	成分	1 錠当たり (mg/錠)	対素錠の 重量%
活性成分	ホリナートカルシウム	31.14	18.3
賦形剤	乳糖水和物	91.86	54.0
	結晶セルロース	27	15.9
崩壊剤	部分アルファ化デンプン	9	5.3
	デンプングリコール酸ナトリウム	9	5.3
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	2	1.2
錠剤計	素錠計	170	100

40

製造法は次の通りである。水分量 13.3% のホリナートカルシウム 46.71 g、乳糖水和物 137.79 g、結晶セルロース 40.5 g、部分アルファ化デンプン 13.5 g 及びデンプングリコール酸ナトリウム 13.5 g をポリエチレン製の袋に投入し、混合した。次いで、この混合物にステアリン酸マグネシウム 3 g を加え、ポリエチレン製の袋にて混合した。次いで、この混合物を、ロータリー式打錠機（菊水製作所：V E L A 5 - M 型）を用いて直径 8 mm に圧縮成形し、下記組成の素錠を得た。

〔試験例 1〕

【0018】

実施例 1 及び比較例 1、2 の錠剤について、第 15 改正日本薬局方溶出試験法に基づき

50

、錠剤からのホリナートの溶出速度を測定した。試験液には精製水 900 mL を用い、パドル回転数は 50 rpm とした。試験液中に溶出したホリナートの量を紫外可視分光光度計にて測定した。

溶出率の測定結果を表 4 に示した。実施例及び比較例 1、2 のいずれの錠剤も溶出試験開始から 15 分後の溶出率は 85 % 以上で、優れた溶出性を示した。

【試験例 2】

【0019】

実施例 1 及び比較例 1、2 の錠剤を無包装の状態で温度 50 相対湿度 75 % の環境下で 1 週間保存し、原薬の類縁物資総量の増加量を測定した。

原薬の類縁物資量は HPLC 法により測定し、個々の類縁物質量を面積百分率法によって求め、この和を類縁物質総量とした。保存前後の検体の類縁物質総量の差を類縁物質総量の増加量とした。

類縁物質総量を測定した結果を表 4 に示した。比較例 1、2 の塩基性崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウムを含有する錠剤は温度 60 相対湿度 75 % の環境下で 1 週間保存すると類縁物質総量が 0.4 ~ 0.6 % 増加するが、本発明の実施例 1 の錠剤は類縁物質総量の増加量は 0.2 % 未満であり、湿度に対して安定であることを確認することができた。

【表 4】

	試験開始 15 分後の溶出率 (%)	温度 50℃相対湿度 75 % RH 1 週間保存時の変化量		
		初期値	1 週間保存後	増加量
実施例 1	85 以上	0.30	0.40	0.10
比較例 1	85 以上	0.22	0.84	0.62
比較例 2	85 以上	0.32	0.68	0.36

【産業上の利用可能性】

【0020】

本発明によれば、ホリナートカルシウムを含有する錠剤で、水中における錠剤からのホリナートの溶出速度が速く、かつ、無包装の状態で高湿度環境下に保存されても類縁物質総量が有意に増加しない安定な錠剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 3 4 8 3 3 (J P , A)
 特表 2 0 1 1 - 5 1 5 4 7 8 (J P , A)
 中国特許出願公開第 1 0 1 8 6 2 3 3 3 (C N , A)
 特開 2 0 0 2 - 2 4 1 2 6 8 (J P , A)
 医薬品添加物事典 2007, 日本, 株式会社 薬事日報社, 2 0 0 7 年 7 月 2 5 日, 第1刷, p153, 189, 237, 238
 ロイコポリン錠5mg, 添付文書, 日本, ファイザー株式会社, 2 0 1 0 年 1 0 月, 第11版, p1, 2
 ロイコポリン錠25mg, 添付文書, 日本, ファイザー株式会社, 2 0 1 0 年 5 月, 第7版, p1-4
 医薬品添加物ハンドブック, 丸善株式会社, 1 9 8 9 年 3 月 3 0 日, p18-20, 167-169, 249, 260, 274-276
 LEUCOVORIN CALCIUM TABLETS, PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 1 9 8 8 年, 42 EDITION, p1152, 1153
 THE UNITED STATES PHARMACOEIA USP23, 1 9 9 5 年, p2310
 医薬品添加物事典 2007, 日本, 株式会社 薬事日報社, 2 0 0 7 年 7 月 2 5 日, 第1刷, p237, 238

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 A 6 1 K 9 / 2 0
 A 6 1 K 4 7 / 1 2
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)