

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5424571号
(P5424571)

(45) 発行日 平成26年2月26日(2014.2.26)

(24) 登録日 平成25年12月6日(2013.12.6)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 4 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-103209 (P2008-103209)	(73) 特許権者	000001029
(22) 出願日	平成20年4月11日(2008.4.11)		協和発酵キリン株式会社
(65) 公開番号	特開2008-280345 (P2008-280345A)		東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(43) 公開日	平成20年11月20日(2008.11.20)	(72) 発明者	井沢 直人
審査請求日	平成23年3月1日(2011.3.1)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(31) 優先権主張番号	特願2007-104853 (P2007-104853)		8540 プリンストン パークレー プ
(32) 優先日	平成19年4月12日(2007.4.12)		ルバード402
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	鈴木 保博
前置審査			静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和
			発酵工業株式会社 富士工場内
		審査官	深草 亜子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トピラマート含有固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

トピラマート結晶を10~60質量%含有し、該結晶の体積平均粒子径が30.0~80.0μmであることを特徴とするトピラマート含有錠剤（ただし、可溶化剤を含有する場合を除く）。

【請求項2】

カルボン酸塩である添加剤を含有する請求項1記載のトピラマート含有錠剤。

【請求項3】

カルボン酸塩である添加剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、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、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムおよびアルギン酸ナトリウムから選ばれる1以上である請求項2記載のトピラマート含有錠剤。

【請求項4】

微結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる1以上を含有する請求項1~3のいずれかに記載のトピラマート含有錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗てんかん作用等を有するトピラマートを含有する固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

トピラマートは、てんかん等の疾病や症状の治療に有用な化合物として知られている（特許文献1および2参照）。また、トピラマート含有固形製剤は、湿度および熱により、トピラマートが分解し、物理的外観の変化（錠剤の外観の褐色もしくは黒色化等）が生じることおよび当業者に知られた標準法（例えば、高速液体クロマトグラフィー）により容易に検出することができる硫酸イオンが生成することが知られており、また製剤中の水分をなるべく除去することで安定化する方法が知られている（特許文献3参照）。

しかし、トピラマートは治療に要する用量が比較的高く、トピラマート含有固形製剤中のトピラマートの含量が高いので、該固形製剤の物理的外観の変化を抑えることは、これまで困難であった。

10

【特許文献1】特開昭60-109558号公報

【特許文献2】特表2002-515875号公報

【特許文献3】特表2003-534051号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、トピラマート含有固形製剤の物理的外観の変化を抑えて、安定なトピラマート含有固形製剤を提供すること等である。

【課題を解決するための手段】

20

【0004】

本発明は以下の(1)～(20)に関する。

- (1) トピラマート結晶を含有し、該結晶の体積平均粒子径が1.0～100.0 μmであることを特徴とするトピラマート含有固形製剤。
- (2) トピラマート結晶の体積平均粒子径が、30.0～80.0 μmであることを特徴とする前記(1)のトピラマート含有固形製剤。
- (3) さらに、カルボン酸塩である添加剤を含有する前記(1)または(2)のトピラマート含有固形製剤。
- (4) カルボン酸塩である添加剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、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、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムおよびアルギン酸ナトリウムから選ばれる1以上である前記(3)のトピラマート含有固形製剤。
- (5) さらに、微結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる1以上を含有する前記(1)～(4)のいずれかのトピラマート含有固形製剤。
- (6) 固形製剤が、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤およびドライシロップ剤から選ばれる前記(1)～(5)のいずれかのトピラマート含有固形製剤。

30

【0005】

- (7) トピラマートを含有する固形製剤の製造方法において、体積平均粒子径が1.0～100.0 μmのトピラマート結晶を選択する工程を含むことを特徴とするトピラマート含有固形製剤の製造方法。
- (8) トピラマート結晶を選択する工程が、体積平均粒子径が30.0～80.0 μmのトピラマート結晶を選択する工程であることを特徴とする前記(7)の製造方法。
- (9) トピラマート結晶と、カルボン酸塩である添加剤とを混合する工程を含む前記(7)または(8)の製造方法。
- (10) カルボン酸塩である添加剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、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、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムおよびアルギン酸ナトリウムから選ばれる1以上である前記(9)の製造方法。
- (11) トピラマート結晶と、微結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケ

40

50

イ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる1以上とを混合する工程を含む前記(7)～(10)のいずれかの製造方法。

(12) 固形製剤が、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップ剤である前記(7)～(11)のいずれかの製造方法。

(13) 体積平均粒子径が1.0～100.0 μm のトピラマート結晶が、粗結晶を、高速回転ミルに分類される粉砕機を用いて粉砕して得られた結晶であることを特徴とする前記(7)～(12)のいずれかの製造方法。

【0006】

(14) トピラマートを含有する固形製剤の製造に用いるトピラマートとして、体積平均粒子径が1.0～100.0 μm のトピラマート結晶を用いることを特徴とするトピラマート含有固形製剤の安定化方法。

10

(15) 用いるトピラマート結晶の体積平均粒子径が30.0～80.0 μm のトピラマート結晶であることを特徴とする前記(14)の安定化方法。

(16) トピラマート結晶と共に、カルボン酸塩である添加剤を、製剤内に共存させることを特徴とする前記(14)または(15)の安定化方法。

(17) カルボン酸塩である添加剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、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、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムおよびアルギン酸ナトリウムから選ばれる1以上である前記(16)の安定化方法。

(18) 微結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる1以上を、製剤内に共存させることを特徴とする前記(14)～(17)のいずれかの安定化方法。

20

(19) 固形製剤が、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップ剤である前記(14)～(18)のいずれかの安定化方法。

(20) トピラマート結晶が、粗結晶を、高速回転ミルに分類される粉砕機を用いて粉砕して得られた結晶であることを特徴とする前記(14)～(19)のいずれかの安定化方法。

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、トピラマート含有固形製剤の物理的外観の変化を抑えて、安定なトピラマート含有固形製剤等を提供することができる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明のトピラマート含有固形製剤は、有効成分としてトピラマートを含有し、その形状は特に限定されないが、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤またはドライシロップ剤の形状であるのが好ましい。また、本発明のトピラマート含有固形製剤は、トピラマートを含有する素製剤と、該素製剤を覆う皮膜を含む固形製剤であることが好ましく、例えば遮光性を呈する化合物を含有するコーティング組成物をコーティングして形成される皮膜を含む固形製剤であることがより好ましい。

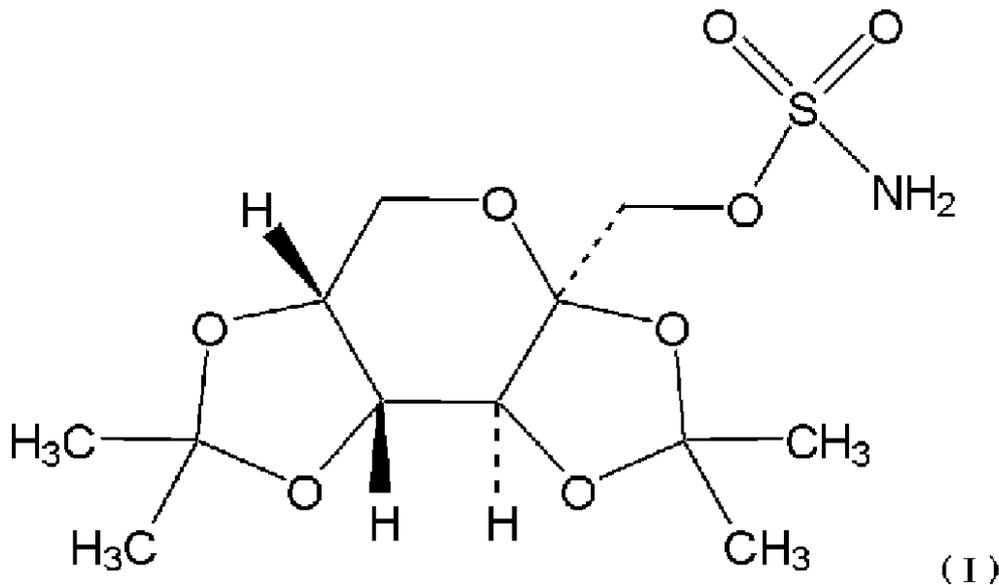
【0009】

本発明におけるトピラマートは、式(1)

40

【0010】

【化1】



10

【0011】

で表される2,3:4,5-ビス-O-(1-メチルエチリデン)-D-フルクトピラノーススルファメートである。

20

本発明のトピラマート含有固形製剤は、好ましくは体積平均粒子径が1.0~100.0 μ mのトピラマート結晶を含有し、より好ましくは体積平均粒子径が、30.0~80.0 μ mのトピラマート結晶を含有する。

【0012】

本発明のトピラマート含有固形製剤は、カルボン酸塩である添加剤を含有することが好ましく、本発明におけるカルボン酸塩である添加剤としては、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、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、アルギン酸ナトリウムなどの高分子、クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、フマル酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸カルシウム、酒石酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムなどの有機酸塩等などがあげられ、より好ましくはクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、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、アルギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウムおよびアスパラギン酸ナトリウムから選ばれる1以上があげられ、さらに好ましくはクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウムがあげられる。また、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸二カリウム等を含有してもよい。

30

40

【0013】

カルボン酸塩である添加剤の配合量は、特に限定はされないが、好ましくは錠剤中の配合割合で、0.01~50%、より好ましくは0.1~20%、さらに好ましくは1~10%である。カルボン酸塩である添加剤には、一般的な固形製剤において、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等の用途に用いられるものがあり、本発明のトピラマート含有固形製剤においても、それらの用途に用いて含有していてもよく、例えば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等は崩壊剤として、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、アルギン酸ナトリウム等は結合剤として、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム等は賦形剤として含有していてもよい。また、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ

50

酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸ニカリウム等は、賦形剤または滑沢剤として含有してもよい。

【0014】

本発明のトピラマート含有固形製剤は、トピラマート結晶およびカルボン酸塩である添加剤の他に、他の有効成分および/または他の添加剤を含有していてもよい。

他の添加剤としては、一般的な固形製剤において、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等の用途に用いられるものがあげられる。

【0015】

他の添加剤としての賦形剤は、例えば糖(例えば乳糖、白糖、マルトース等)、糖アルコール(例えばマンニトール、マルチトール、エリスリトール等)、デンプン(例えばトウモロコシデンプン、コメデンプン、コムギデンプン等)、セルロース(例えば結晶セルロース、粉末セルロース等)、難水溶性無機塩(例えばタルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸ナトリウム、リン酸カルシウム等)等があげられ、これらは単独でまたは2種以上を組み合わせ用いられ、好ましくは、糖、デンプン、セルロース等から選ばれる1つ以上の物質があげられ、さらに好ましくは、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロースから選ばれる1つ以上の物質があげられる。また、本発明のトピラマート含有固形製剤は、良好な製造性および/または速やかな薬物の溶出性を呈するために、賦形剤として、糖、デンプン、セルロース等から選ばれる1つ以上の物質が含有していることが好ましく、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロースから選ばれる1つ以上の物質を含有していることがより好ましい。

【0016】

他の添加剤としての崩壊剤は、例えばセルロース誘導体(例えば低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース等)、デンプン(例えば 化デンプン、部分 化デンプン等)、デンプン誘導体(ヒドロキシプロピルスターチ等)、クロスポビドン、ベントナイト等があげられ、これらを単独でまたは2種以上用いてもよい。

他の添加剤としての結合剤は、例えばセルロース誘導体(例えばメチルセルロース、カルメロース、カルボキシプロピルセルロース、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等)、セルロース(例えば結晶セルロース等)、デンプン(例えば 化デンプン等)、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン等があげられ、これらを単独でまたは2種以上用いてもよい。

【0017】

他の添加剤としての滑沢剤としては、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、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等があげられ、これらを単独でまたは2種以上用いてもよい。

【0018】

本発明のトピラマート含有固形製剤が被膜を含む場合の皮膜は、遮光性を呈する化合物を含有する皮膜であることが好ましく、該化合物としては例えば遮光性を呈する金属化合物、ケイ素化合物、有機化合物、錯体物質等があげられ、好ましくは酸化チタン、酸化鉄(具体的には黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黄酸化鉄、黒酸化鉄等)、酸化亜鉛、酸化ケイ素等があげられ、より好ましくは酸化チタンがあげられる。本発明における酸化チタンは、ルチル型およびアナターゼ型のいずれの結晶形でもよく、その粒子径についても特に限定されない。これらの酸化チタンは、結晶形や粒子径の異なる2種以上を併せて用いてもよい。

【0019】

本発明のトピラマート含有固形製剤における皮膜は、前記遮光性を呈する化合物に加えて、別途、色素、遮光剤、滑沢剤または分散剤を含有していてもよく、例えば、ベンガラ、カーボンブラック、薬用炭、硫酸バリウム、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、銅クロロフィン等があげられる。

本発明のトピラマート含有固形製剤における皮膜は、さらに例えばコーティング基剤、

可塑剤、その他のコーティング剤等を含有していてもよく、それぞれ2種以上混合して用いてもよい。

【0020】

コーティング基剤としては、例えば胃溶性フィルムコーティング剤、腸溶性フィルムコーティング剤、徐放性フィルムコーティング剤等があげられ、胃溶性フィルムコーティング基剤としては、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルピロリドン等の合成高分子、プルラン等の多糖類等があげられ、腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS等のアクリル酸系高分子、セラック等の天然物等があげられ、徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー等のアクリル酸系高分子等があげられる。

10

【0021】

可塑剤としては、例えばクエン酸トリエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン、ブチルフタルイルブチルグリコレート、グリセリルカプリル酸エステル等のエステル；グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のアルコール等があげられる。

20

その他のコーティング剤としては、例えば乳糖、白糖、タルク、炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、カルナバロウ等があげられる。

【0022】

本発明のトピラマートを含有する固形製剤の製造方法は、既知の固形製剤の製造方法であればよいが、体積平均粒子径が1.0~100.0 μm のトピラマート結晶を選択する工程を含むことを特徴とし、体積平均粒子径が30.0~80.0 μm のトピラマート結晶を選択するのが好ましい。

体積平均粒子径が1.0~100.0 μm のトピラマート結晶は、例えば特開平3-230011号公報に記載の製造方法等に従って製造されたトピラマート結晶(粗結晶)を、篩によって分級して、体積平均粒子径が1.0~100.0 μm のものを得てもよいが、粗結晶を、例えば高速回転ミル、ローラーミル、ジェットミル、ボールミル等に分類される粉砕機、好ましくは高速回転ミルに分類される粉砕機を用いて粉砕して体積平均粒子径が1.0~100.0 μm のものを得ることが好ましい。高速回転ミルに分類される粉砕機としては、例えばハンマーミル、ケージミル、せん断型ミル、インパクトミル、エアロフォールミル等があげられ、好ましくはハンマーミルがあげられる。

30

【0023】

また、本発明のトピラマートを含有する固形製剤の製造方法において、トピラマート結晶と、カルボン酸塩である添加剤(前記と同義)とを混合する工程を含むことが好ましい。また、本発明のトピラマートを含有する固形製剤の製造方法において、トピラマート結晶と、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸ニカリウム等とを混合する工程を含むことが好ましい。

40

また、本発明のトピラマートを含有する固形製剤の製造方法において、トピラマート結晶およびカルボン酸塩である添加剤の他に、他の有効成分および/または他の添加剤(前記と同義)を、トピラマート結晶と混合する工程を含むことが好ましい。

【0024】

いずれの混合工程においても、用いる混合機に制限はないが、例えばV型混合機、コン型混合機、水平円筒型混合機、リボン型混合機、高速攪拌型、気流攪拌型等の混合専用

50

機で混合しても、例えば流動層造粒乾燥機、高速攪拌造粒機等の造粒機で混合してもよい。

【0025】

混合工程で得られた混合物は、そのまま散剤や、カプセルに充填してカプセル剤としてもよいが、造粒を行って、細粒剤または顆粒剤にしてもよい。また、混合工程で得られた混合物は、そのまま直接打錠法で打錠するか、水等を加えて造粒した後に打錠(間接打錠法)して、錠剤にしてもよい。本発明において、トピラマートを含有する固形製剤の製造方法としては、混合工程で得られた混合物を、水等を加えて造粒した後に打錠して、錠剤とすることが最も好ましい。

【0026】

(1)造粒工程

造粒物の製造は、例えば湿式造粒法、乾式造粒法等により行うことができる。湿式造粒法としては、例えば押し出し造粒法(スクリュウ押し出し造粒装置、ロール押し出し式造粒装置等による)、転動造粒法(回転ドラム型造粒装置、遠心転動型造粒装置等による)、流動層造粒法(流動層造粒装置、転動流動層造粒装置等による)、攪拌造粒法(攪拌造粒装置等による)等があげられるが、好ましくは流動層造粒法があげられる。乾式造粒法としては、例えば市販の乾式造粒機を用いフレークを製造するか、打錠機によってスラッグ錠を製造し、得られたフレークまたはスラッグ錠を市販の解砕機または整粒機で破碎することで造粒物を得る破碎造粒法等があげられる。また、好ましくはそれぞれの造粒物は、適宜粉碎および/または篩い分けすることにより所望の粒子径を有するようにされる。

【0027】

(2)打錠工程

前記(1)で得られた造粒物を乾燥後、滑沢剤を加えて混合し圧縮成形する。このとき、カルボン酸塩である添加剤(前記と同義)、他の有効成分および/または他の添加剤(前記と同義)を加えることもできる。

圧縮成形に用いる打錠機は、特に限定されないが、ロータリー打錠機を用いるのが好ましく、圧縮成形圧力は、300kgf~2000kgfであることが好ましい。

【0028】

また、本発明のトピラマート含有固形製剤が被膜を含む場合の皮膜は、遮光性を呈する化合物(前記と同義)を含むコーティング剤を適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、乳酸エチル、アセトン、塩化メチレン、1,1,1-トリクロロエタン等またはこれらの混合溶媒等で溶解または分散させたコーティング剤液を素製剤にスプレーしてコーティングすることで得られる。この時のコーティング装置は、特に限定されるものではないが、細粒または顆粒にコーティングを行う際のコーティング装置は、好ましくは流動層コーティング乾燥装置、遠心流動造粒装置、転動流動コーティング乾燥装置等が用いられる。錠剤にコーティングを行う際のコーティング装置は、特に限定されるものではないが、好ましくはドラム式フィルムコーティング乾燥装置または流動層コーティング装置が用いられる。

【0029】

本発明のトピラマート含有固形製剤の製造方法は、高含量の薬物を含有することができ、例えば錠剤の場合、実用十分な錠剤硬度を有し、速やかな溶出速度を示す製剤を得ることもできる。本発明のトピラマート含有固形製剤におけるトピラマートの使用量としては、例えば錠剤の場合、1錠中30~200mgが好ましく、錠剤中5~80質量%が好ましく、さらに好ましくは10~60質量%である。

【0030】

本発明のトピラマートを含有する固形製剤の安定化方法は、前記トピラマートを含有する固形製剤の製造方法に用いるトピラマートとして、体積平均粒子径が1.0~100.0 μm のトピラマート結晶を用いることを特徴とする安定化方法であり、体積平均粒子径が30.0~80.0 μm のトピラマート結晶を用いることがより好ましい。

一般的には、結晶の粒子径を小さくすれば、比表面積が大きくなり、加水分解等は進行

10

20

30

40

50

しやすいことが知られているが、本願発明者らは、鋭意検討した結果、むしろ逆に粒子径を小さくすることでトピラマートを含有する固形製剤を安定化することができることを見出した。

【0031】

また、本発明者らは、カルボン酸塩である添加剤(前記と同義)、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸ニカリウム等を配合することで、トピラマート含有固形製剤の安定性をより改善することができることも見いだした。本願発明者らは、トピラマートの分解機構に着目し、その分解反応の促進を抑制することを試みた。すなわち、トピラマートは加温加湿下に保存するとスルファミンの加水分解により、酸が発生する。その酸の存在はさらに加水分解を促進し、結果的に自己触媒的に加速度的に分解が進行する。そこで本発明では、さまざまな添加剤を配合し、トピラマートの分解を抑制することを試みたところ、カルボン酸塩である添加剤(前記と同義)、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸ニカリウム等、好ましくはカルボン酸塩である添加剤を製剤内に共存させると、トピラマートの分解に由来して生じる黒色化をより抑制できることを見出した。

10

【0032】

また、本発明者らは、本発明のトピラマート含有固形製剤が、トピラマートを含有する素製剤と、該素製剤を覆う皮膜を含む固形製剤であり、遮光性を呈する化合物を含有するコーティング組成物をコーティングして形成される皮膜を含む固形製剤であることで、トピラマート製剤の安定性をより改善することができることも見いだした。この場合、トピラマートを含有する素製剤に、カルボン酸塩である添加剤(前記と同義)、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸ニカリウム等(好ましくは、カルボン酸塩である添加剤(前記と同義))を配合することがより好ましい。

20

【0033】

以下に、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例および試験例に限定されるものではない。

【0034】

参考例1

従来の方法により得られた粉碎前のトピラマートをハンマーミル(サンプルミル/不二パウダル)を用い、スクリーン穴が直径1 mm、スクリー回転速度18 rpmで粉碎した。画像解析装置(TMN-1528-01; オリンパス光学工業)を用い、粉碎前後のトピラマートの粒子径(体積平均径、フェレ径)を測定した。結果を第1表に示す。

30

【0035】

【表 1】

[第1表] 粒子径測定 (μm)

	粉碎前	粉碎後
ロットA (8001052)	125.4	54.1
ロットB (96P1433)	113.9	41.3
ロットC (96P9824)	152.0	43.0
ロットD (00-TOP-025)	176.8	40.5
ロットE (00-TOP-043)	149.6	59.4、61.1*

* 2回測定

【実施例 1】

【0036】

参考例1で得られた粉碎後のトピラマート結晶のそれぞれを用いて、以下の手順で製剤を製造した。第2表に示した組成に従った量のトピラマート、乳糖、結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを流動層造粒機 (FLO-5EX; フロイント産業) に入れて混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレーして造粒した。得られた造粒物を整粒 (ランデルミル; 徳寿製作所) し、ついでステアリン酸マグネシウムと混合 (V型混合機; 徳寿製作所) した。この混合物を打錠 (コレクト12; 菊水製作所) し、製剤を得た。

【0037】

【表 2】

[第2表]

処方

組成	分量 (mg)
トピラマート	100.0
乳糖	46.7
結晶セルロース	18.0
クロスカルメロースナトリウム	9.0
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4
ステアリン酸マグネシウム	0.9
合計/1錠	180.0

【0038】

比較例1

比較例として、参考例1で得られた粉碎前のトピラマート結晶のそれぞれを用いて、実施例1と同様に製剤を得た。

【0039】

試験例1

実施例1および比較例1でロットBおよびCの原薬を用いて製造された製剤をガラス容器に入れ、開放状態で40 /75%RH下で経時的に目視観察を行うとともに、色差計（SQ-2000/日本電色工業）により色差を測定した。結果を第3表に示す。実施例1(粉碎した結晶を使用)は、比較例1(粉碎前の結晶を使用)と比べ明らかに着色しにくかった。

【0040】

【表3】

[第3表] 色差 (ΔE) と外観試験

保存期間	実施例1 (粉碎後の結晶)			比較例1 (粉碎前の結晶)		
	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
ロットB	1.28	4.57	15.4	2.15	9.40	27.3
ロットC	1.78	10.1	26.0	2.31	14.9	33.8

【0041】

試験例2

実施例1および比較例1でロットDおよびEの原薬を用いて製造された製剤をガラス容器に入れ、開放状態で60 /75%RH下で経時的に色差計（SQ-2000/日本電色工業）により色差を測定した。結果を第4表に示すように、実施例1(粉碎した結晶を使用)は、比較例1(粉碎前の結晶を使用)と比べ明らかに着色しにくかった。

【0042】

【表4】

[第4表] 色差 (ΔE)

保存期間	実施例1 (粉碎後の結晶)			比較例1 (粉碎前の結晶)		
	6日	9日	12日	6日	9日	12日
ロットD	6.17	24.33	38.94	9.53	38.05	59.41
ロットE	6.19	24.76	37.67	9.65	40.72	62.22

【0043】

試験例3

実施例1で製造された製剤を、硬度計（PTB-311/ジャパンマシナリー）を用いて、錠剤硬度を測定した。結果を第5表に示す。

【0044】

【表5】

[第5表]

	錠剤硬度
ロットB	74.5
ロットC	67.6
ロットD	69.8±3.2
ロットE	59.2±2.2

【0045】

10

試験例4

実施例1でロットCおよびEを用いて製造された製剤について、溶出試験を実施した。試験液は水900 mL用い、パドル毎分50回転で、経時的にサンプリングを行い、HPLCにより定量を行った。結果を図1および2に結果を示す。

【実施例2】

【0046】

参考例1と同様にして得られた粉碎後のトピラマート結晶を、以下の手順で製剤を製造した。第6表に示した組成に従って、トピラマート結晶100 g、乳糖52 g、結晶セルロース18 g、ステアリン酸マグネシウム1 gおよび崩壊剤としての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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルメロース9 gをビニール袋で混合し、180 mg分秤量後、油圧プレスで50 kg/cm²で圧縮成形し、錠剤を得た。

20

【0047】

【表6】

[第6表]

組成	分量 (mg/1錠)			
	実施例2-1	実施例2-2	実施例2-3	実施例2-4
トピラマート	100.0	100.0	100.0	100.0
乳糖	52.0	52.0	52.0	52.0
結晶セルロース	18.0	18.0	18.0	18.0
クロスカルメロースナトリウム	9.0			
カルボキシメチルスターチナトリウム		9.0		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース			9.0	
カルボキシメチルセルロース	9.0			
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0
合計/1錠	180.0	180.0	180.0	180.0

30

【0048】

試験例5

40

実施例2で得られた錠剤をガラス容器に入れ、開放状態で40 /75%RH下で4ヶ月保存後、色差計 (SQ-2000/日本電色工業) を用いて色差を測定した。結果を第7表に示す。

【0049】

【表7】

[第7表] 色差 (ΔE)

崩壊剤種	色差 (ΔE)
クロスカルメロースナトリウム	32.22
カルボキシメチルスターチナトリウム	37.84
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	63.19
カルボキシメチルセルロース	58.50

10

【実施例3】

【0050】

参考例1と同様にして得られた粉碎後のトピラマート結晶を、以下の手順で製剤を製造した。第8表に示した組成に従って、トピラマート、乳糖、結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを流動層造粒機 (FLO-5EX; フロイント産業) に入れて混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレーして造粒した。得られた造粒物を整粒 (ランデルミル; 徳寿製作所) し、ついでステアリン酸マグネシウムと混合 (V型混合機; 徳寿製作所) した。この混合物を打錠 (コレクト12; 菊水製作所) し、製剤を得た。

20

【0051】

【表8】

[第8表]

組成	分量 (mg/1錠)			
	実施例3-1	実施例3-2	実施例3-3	実施例3-4
トピラマート	100.0	50.0	100.0	50.0
乳糖	46.7	56.0	46.7	56.0
結晶セルロース	18.0	13.0	18.0	13.0
クロスカルメロースナトリウム	9.0	6.5		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース			9.0	6.5
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	3.9	5.4	3.9
ステアリン酸マグネシウム	0.9	0.6	0.9	0.6
合計/1錠	180.0	130.0	180.0	130.0

30

40

【実施例4】

【0052】

実施例3で得られた錠剤を、コーティング機 (ハイコータ; フロイント産業) を用い、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸を含有するフィルムコーティング剤をスプレーしてコーティングを施して、それぞれフィルムコーティング錠を得た (以下、第8表における実施例3-1、3-2、3-3および3-4をそれぞれコーティングした製剤を実施例4-1、4-2、4-3および4-4と表す)。

【0053】

試験例6

50

実施例3および4で得られた製剤をガラス容器に入れ、開放状態で40 /75%RH下で経時的に目視観察を行うとともに、色差計（SQ-2000/日本電色工業）により色差を測定した。結果を第9表に示す。

【 0 0 5 4 】

【表 9】

[第9表] 色差 (ΔE)

保存期間	実施例 3-1	実施例 3-2	実施例 3-3	実施例 3-4	実施例 4-1	実施例 4-2	実施例 4-3	実施例 4-4
3ヶ月	8.23	8.17	8.00	7.47	2.84	2.70	2.21	2.03
5ヶ月	34.56	31.34	77.78	78.60	9.16	8.78	26.79	24.14

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 5 】

【図 1】 実施例1でロットCの原薬を用いて製造された製剤の溶出試験の結果を示す。

【図 2】 実施例1でロットEの原薬を用いて製造された製剤の溶出試験の結果を示す。

【図 1】

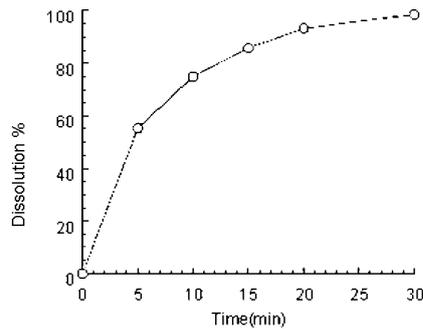


図1 溶出曲線 (平均値)

【図 2】

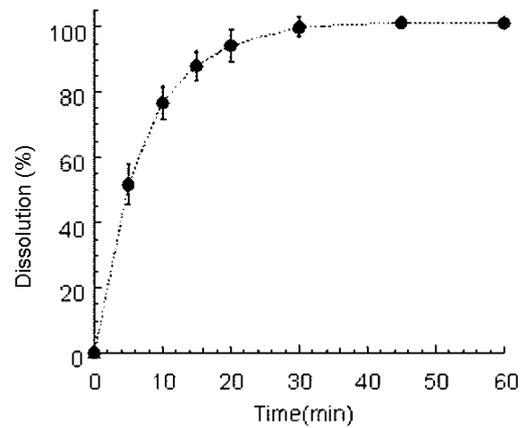


図2 溶出曲線 (平均±SD)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48

(56) 参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 5 6 4 8 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 1 1 6 3 3 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 0 2 4 1 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 3 4 0 5 1 (J P , A)
特開平 0 5 - 2 3 0 0 1 1 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 0 8 9 7 7 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 6 / 5 2 0 8 1 4 (W O , A 1)

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , DB 名)
A 6 1 K 3 1 / 7 0 4 8
C A / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S (S T N)