

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第6638947号
(P6638947)

(45) 発行日 令和2年2月5日(2020.2.5)

(24) 登録日 令和2年1月7日(2020.1.7)

(51) Int.Cl.	F I	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
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 3
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	
請求項の数 3 (全 9 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-118467 (P2019-118467)
 (22) 出願日 令和1年6月26日(2019.6.26)
 審査請求日 令和1年8月20日(2019.8.20)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 592073695
 日医工株式会社
 富山県富山市総曲輪1丁目6番21
 (74) 代理人 100114074
 弁理士 大谷 嘉一
 (72) 発明者 山城 拓郎
 東京都中央区日本橋本町1丁目5番4号
 日医工株式会社 東京本社内
 (72) 発明者 渡邊 健介
 富山県滑川市下梅沢205-1 日医工株
 式会社 グローバル開発品質管理センター
 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 保存安定性に優れたレボセチリジン医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

レボセチリジン又はその薬学的に許容される塩と、30～90質量%の無機リン酸塩無水物とを含有し、

950g/mol未満の分子量を有するポリオールを実質的に含まず、前記無機リン酸塩無水物は無水リン酸水素カルシウム又は無水リン酸二水素カルシウムである、医薬組成物

【請求項2】

レボセチリジン又はその薬学的に許容される塩と、30～60質量%の無機リン酸塩無水物と、34～64質量%の結晶セルロースを含有し、

950g/mol未満の分子量を有するポリオールを実質的に含まず、前記無機リン酸塩無水物は無水リン酸水素カルシウム又は無水リン酸二水素カルシウムである、医薬組成物

【請求項3】

請求項1又は2に記載の医薬組成物からなる錠剤にフィルムコーティングしてあるコーティング錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分としてレボセチリジンまたはその薬学的に許容される塩を含有する

保存安定性に優れた医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

レボセチリジン塩酸塩（化学名：2 - [2 - [4 - [(R) - (4 - クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン - 1 - イル] エトキシ] 酢酸二塩酸塩）はヒスタミンH1受容体拮抗剤であり、アレルギー性疾患の治療に有用である。

【0003】

レボセチリジン塩酸塩を含む製剤として、「ザイザル錠5mg」（ザイザルは登録商標）が発売されている（非特許文献1）。

レボセチリジン塩酸塩はその化学特性より低分子のポリオール類や熱、湿度に不安定であることが知られている。

そこで、ポリオールの中でも配合適格性が良いラクトースを用いた製剤（特許文献1～4）やポリオールを用いたとしても安定化させるためにpH調整剤を添加した製剤が開発されている（特許文献5、6）。

しかしながら、配合安定性が良いラクトースを用いても十分な安定性を保持できているとは言えず、一包化可能な製剤とするために無包装でより安定な製剤が望まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特許第4724367号公報

【特許文献2】特許第5467685号公報

【特許文献3】特許第5623447号公報

【特許文献4】特開2018-184436号公報

【特許文献5】特表2016-526554号公報

【特許文献6】特開2016-094364号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】ザイザル錠5mg、ザイザルシロップ0.05%のインタビューフォーム（2018年4月改訂（第10版））

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、保存安定性に優れたレボセチリジン医薬製剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明に係る医薬組成物は、レボセチリジン又はその薬学的に許容される塩と無機リン酸塩無水物とを含有する。

ここで無機リン酸塩無水物は、無水リン酸水素カルシウム及び無水リン酸二水素カルシウムのいずれであってもよい。

【0008】

本発明に係る医薬組成物にあつては、さらに結晶セルロースを含有していてもよい。

なお、特許文献1, 2等には微結晶性セルロースを含有する処方を開示するが、無機リン酸塩無水物と組み合せたものではない。

【0009】

本発明に係る医薬組成物には、950g/mol未満の分子量を有するポリオールを実質的に含んでいない。

ここで実質的に含んでいないとは、本発明における有効成分レボセチリジン又はその薬学的に許容される塩の保存安定性に影響がない範囲で含まれてもよい趣旨である。

例えば、本発明に係る医薬組成物を用いてフィルムコーティング錠にした場合には、素錠に分子量950g/mol未満のポリオールが実質的に含まれていなければ、コーティ

10

20

30

40

50

ングに用いるフィルム基材には、ポリオールが成分として含まれていてもよい。

ここで、実質的にポリオール（固体ポリオール）が含まれていないとは、例えば特許文献1, 2の公報中に、300未満の分子量を有するポリオールを非常に反応性のポリオールと定義し、300~950の間の分子量からなるポリオールを反応性ポリオールと定義すると、これらのポリオールの量が有効成分レボセチリジンに対してモル比10を超えなければ、望ましくない反応生成物の許容できない量を生じない。

望ましくは、モル比で5を超えなければよい旨の記載があるとおり、本発明においてもこの程度のポリオールの量の含有は許容される。

【発明の効果】

【0010】

レボセチリジンまたはその薬学的に許容される塩に無機リン酸塩無水物を含有させることで、安定性に優れた医薬組成物を得ることができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明に係る医薬品組成物の有効成分がレボセチリジンまたはその薬学的に許容される塩であり、化学名が2-[2-[4-[(R)-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]酢酸またはその薬学的に許容される塩となる化合物である。

本発明に係る医薬組成物における含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜設定でき、0.50質量%~25.00質量%の範囲が好ましい。

【0012】

本発明に係る医薬組成物に含有する無機リン酸塩無水物は、無水リン酸水素カルシウム、無水リン酸二水素カルシウムのいずれかがよい。

本発明に係る医薬組成物中の無機リン酸塩無水物の含有量としては特に制限はなく、目的に応じて適宜設定でき、30~90質量%の範囲が好ましい。

【0013】

本発明の医薬組成物中の結晶セルロースの含有の有無と含有量としては特に制限はなく、目的に応じて適宜設定できる。

【0014】

950g/mol未満の分子量を有する固体ポリオールとは、例えば、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、スクラロース、ラクトース（乳糖）、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が例として挙げられる。

【0015】

その他の成分としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、製剤分野において通常使用される添加剤を目的に応じて適宜選択することができる。

例えば、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤などが挙げられる。

【0016】

崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、部分アルファ-化デンプンなどを使用することができる。

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、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸などを使用することができる。

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸や含水二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどを使用することができる。

コーティング剤としては、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルクなどを使用することができる。

【0017】

本発明のレボセチリジン含有医薬組成物としては、特に制限はなく、普通錠、口腔内崩

10

20

30

40

50

壊錠、チュアブル錠などの錠剤が挙げられる。これらの中でも、普通錠、特にフィルムコーティング錠が好ましい。

【0018】

前記錠剤の形状、構造、大きさとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【0019】

本発明に係る医薬組成物の製造方法としては、特に制限はなく、剤形に応じた公知の製法により製造できる。

例えば、剤形が錠剤の場合、経口医薬組成物の構成成分を必要に応じて混合、造粒、整粒などの工程を経て、常法により圧縮成形することによって製造することができる。

10

【0020】

打錠に用いられる打錠機については、特に限定されず、たとえばロータリー式打錠機や単発打錠機などの公知の打錠機を適宜選択して用いることができる。

【0021】

以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

【0022】

レボセチリジン塩酸塩、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、カルメロース、ステアリン酸カルシウムの各添加剤を1錠あたり表1の核錠成分比率になるように混合し、質量100mgになるようにロータリー打錠機で打錠して、実施例1~4の核錠を得た。

20

次に、1錠あたりのフィルムコーティング成分が表1のフィルムコーティング成分比率になるよう、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルクを精製水に溶解・分散させ、コーティング液を調製した。

パン型コーティング機で前記核錠に1錠あたりのフィルム重量が3mgとなるようにコーティング液をスプレーしてコーティング錠を得た。

【0023】

実施例と同様に、レボセチリジン塩酸塩、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、カルメロース、ステアリン酸カルシウムあるいはステアリン酸マグネシウムの各添加剤を1錠あたり表1の核錠成分比率になるように混合し、質量100mgになるようにロータリー打錠機で打錠して、比較例1~3の核錠を得た。

30

次に、1錠あたりのフィルムコーティング成分が表1のフィルムコーティング成分比率になるよう、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルクを精製水に溶解・分散あるいはオパドライ(ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400)を精製水に溶解・分散させてコーティング液を調製し、パン型コーティング機で前記核錠に1錠あたりのフィルム重量が3mgとなるようにコーティング液をスプレーしてコーティング錠を得た。

【表 1】

成分名		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3
核錠成分	レボセチリジン塩酸塩	5.0	2.5	2.5	2.5	5.0	2.5	2.5
	無水リン酸水素カルシウム	30.0	94.0	60.0	30.0	—	—	64.0
	結晶セルロース	61.0	—	34.0	64.0	30.0	30.0	—
	乳糖水和物	—	—	—	—	63.5	66.0	30.0
	軽質無水ケイ酸	—	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	カルメロース	2.0	2.0	2.0	2.0	—	—	2.0
	ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	1.0	1.0	—
	ステアリン酸カルシウム	2.0	1.0	1.0	1.0	—	—	1.0
核錠計(mg)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
フィルム成分	ヒプロメロース	1.5	1.5	1.5	1.5	—	—	1.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—	0.5
	酸化チタン	0.3	0.3	0.3	0.3	—	—	0.3
	タルク	0.7	0.7	0.7	0.7	—	—	0.7
	オパドライ (ヒプロメロース、酸化チタン マクロゴール400)	—	—	—	—	3.0	3.0	—
合計(mg)		103.0	103.0	103.0	103.0	103.0	103.0	103.0

10

20

【0024】

レボセチリジン塩酸塩を5mg含有する錠剤（実施例1および比較例1）について安定性試験を実施した。

安定性試験は後記のように行った。

30

【0025】

開始時、温度湿度苛酷条件（60・75%RH）でのALピロー包装（PTP+ALピロー）および無包装それぞれでの2週間保存後において得られた錠剤の個々最大類縁物質量、総類縁物質量を測定した。

総類縁物質量は、高速液体クロマトグラフィーを用いた自動分析法にて測定、定量した複数種の類縁物質量の総和であり、記載した総類縁物質量の数値は、レボセチリジンのピーク面積に対する各類縁物質のピーク面積の総和の割合を百分率で示したものである。

なお、高速液体クロマトグラフィーの試験条件は以下に従うものとする。

【表 2】

測定波長	230 nm
カラム	内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填する。
移動相A	リン酸二水素ナトリウム二水和物0.78 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整する。 この液600 mLにラウリル硫酸ナトリウム5.77 gを溶かし、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル400 mLを加える。
移動相B	リン酸二水素ナトリウム二水和物0.78 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整する。 この液200 mLにラウリル硫酸ナトリウム5.77 gを溶かし、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル800 mLを加える。
流速	1.0 mL/min

10

【表 3】

20

レボセチリジン塩酸塩5mg含有する錠剤の安定性

ロット番号	条件	開始時	60°C/75%RH	60°C/75%RH
			AL包装	無包装
			2週間	2週間
実施例1	個々最大(%)	N.D.	0.02	0.03
	総類縁量(%)	N.D.	0.02	0.12
比較例1	個々最大(%)	N.D.	0.25	0.61
	総類縁量(%)	N.D.	0.49	1.34

30

N.D.: Not Detected

【0026】

上記表3の結果、無水リン酸水素カルシウムと結晶セルロースをベースとした処方（実施例1）では乳糖水和物と結晶セルロースをベースとした処方（比較例1）と比べて明らかに保存安定性が向上している。

【表 4】

レボセチリジン塩酸塩2.5mg含有する錠剤の安定性

ロット番号	条件	開始時	60°C/75%RH 無包装
			2週間
実施例2	個々最大(%)	N.D.	0.06
	総類縁量(%)	N.D.	0.16
実施例3	個々最大(%)	N.D.	0.05
	総類縁量(%)	N.D.	0.12
実施例4	個々最大(%)	N.D.	0.03
	総類縁量(%)	N.D.	0.09
比較例2	個々最大(%)	N.D.	0.72
	総類縁量(%)	N.D.	1.78
比較例3	個々最大(%)	N.D.	0.46
	総類縁量(%)	N.D.	0.95

N.D.: Not Detected

【0027】

一般的に低含量の製剤のほうが安定性は悪くなる傾向があるといわれるが、実施例1と例えば実施例4と比較しても安定性に差がなく、本発明に係る処方では低含量化しても安定性が維持されていた。

【0028】

表4の結果、乳糖水和物と結晶セルロースをベースとした処方では苛酷条件（60・75%RHで2週間）の無包装で、類縁物質の増加が確認された（比較例2）。

また、同様に乳糖水和物と無水リン酸水素カルシウムをベースとした処方でも苛酷条件（60・75%RHで2週間）の無包装で、類縁物質の増加が確認された（比較例3）。

一方、乳糖水和物を含まない無水リン酸水素カルシウム（実施例2）あるいは無水リン酸水素カルシウムと結晶セルロースをベースとした処方（実施例3、4）では乳糖水和物を含む処方（比較例2、3）と比べて類縁物質はほとんど増加しなかった。

実施例2は、結晶セルロースが含まれず、無水リン酸水素カルシウムの添加だけでも安定性が向上している。

実施例3、4は、無水リン酸水素カルシウムの添加量を少なくし、結晶セルロースを添加した例であるが、無水リン酸カルシウムと結晶セルロースの組み合わせにより、さらに安定性が向上していた。

【0029】

以上の結果より、無機リン酸塩無水物あるいは無機リン酸塩無水物と結晶セルロースを組み合わせることにより、従来の乳糖水和物（ラクトース水和物）よりもレボセチリジン含有の医薬組成物の保存安定性を向上させることができることが明らかになった。

【要約】

【課題】保存安定性に優れたレボセチリジン医薬製剤を提供することを目的とする。

【解決手段】レボセチリジン又はその薬学的に許容される塩と無機リン酸塩無水物とを含

10

20

30

40

50

有することを特徴とする。

【選択図】 なし

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

(72)発明者 吹野 成美
富山県滑川市下梅沢 2 0 5 - 1 日医工株式会社 グローバル開発品質管理センター内
(72)発明者 加藤 悠那
富山県滑川市下梅沢 2 0 5 - 1 日医工株式会社 グローバル開発品質管理センター内
(72)発明者 内藤 亮
富山県滑川市下梅沢 2 0 5 - 1 日医工株式会社 グローバル開発品質管理センター内

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 3 0 3 1 5 6 (U S , A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 6 7 7 3 (W O , A 1)
特表 2 0 1 6 - 5 2 6 5 5 4 (J P , A)
中国特許出願公開第 1 0 3 7 6 8 0 3 1 (C N , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
W P I
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)