

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-52718

(P2017-52718A)

(43) 公開日 平成29年3月16日(2017.3.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 7 6
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-177316 (P2015-177316)	(71) 出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(22) 出願日	平成27年9月9日(2015.9.9)	(74) 代理人	110000408 特許業務法人高橋・林アンドパートナーズ
		(72) 発明者	橋本 翔太 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	奥村 友則 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内
		Fターム(参考)	4C076 AA37 BB01 CC10 DD25B DD27B DD38 DD41 EE31A EE32B EE38 FF06

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モンテルカスト含有口腔内崩壊錠

(57) 【要約】

【課題】簡便な製造工程で、口腔内崩壊時間が短いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を提供する。また、簡便な製造工程で、安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を提供する。

【解決手段】本発明に一実施形態によると、モンテルカストナトリウムと、1.67重量%より多く6.67重量%未満のクロスカルメロースナトリウムと、炭酸水素ナトリウム又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウムと、を含有することを特徴とする、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠が提供される。本発明に一実施形態によると、炭酸水素ナトリウムを1重量パーセントから3重量パーセント添加することにより、モンテルカストの口腔内崩壊時間をさらに短縮可能である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モンテルカストナトリウムと、クロスカルメロースナトリウムと、炭酸水素ナトリウム又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウムと、を含有することを特徴とする、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠。

【請求項 2】

前記クロスカルメロースナトリウムを、1錠に対して1.67重量パーセント～3.33重量パーセント含有する請求項1に記載のモンテルカスト含有口腔内崩壊錠。

【請求項 3】

前記メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを、1錠に対して1重量パーセント含有することを特徴とする、請求項1又は2に記載のモンテルカスト含有口腔内崩壊錠。

10

【請求項 4】

前記炭酸水素ナトリウムの含有量が、1錠に対して1重量パーセントから3重量パーセントであることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項に記載のモンテルカスト含有口腔内崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠に関する。特に、口腔内崩壊時間が短く安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠に関する。

20

【背景技術】

【0002】

モンテルカストナトリウム((+) -1- [[[(R) -3- [(E) -2- (7-Chloro-2-quinoly l) vinyl] - - [2- (1-hydroxy-1-methylethyl) phenethyl] benzyl] thio] methyl] cyclopropaneacetic acid monosodium salt) は、喘息の治療に有効な薬剤である。また、アレルギー性鼻炎症状の緩和にも有効であることが示されている(非特許文献1、2)。

【0003】

本邦では成人気管支喘息治療剤ならびにアレルギー性鼻炎治療剤としてキプレス/シングレア(いずれも登録商標)錠10mgが、小児気管支喘息治療剤としてキプレス/シングレアチュアブル錠5mgが、乳幼児気管支喘息治療剤としてキプレス/シングレア細粒4mgが、それぞれ市販され、今日では気管支喘息の各種ガイドラインにおいても重要な位置付けにある薬剤となっている(非特許文献1、2)。モンテルカストナトリウム含有製剤の服用の利便性を向上させるために、特許文献1では、モンテルカストナトリウムでコーティングされた基剤と滑沢剤とを含む顆粒を含む流動性・分散性に優れた医薬組成物が開示されている。さらに利便性の向上した剤形である、水なしで服用できるモンテルカストの口腔内崩壊錠に対する期待も高まりつつある。一般に口腔内崩壊錠は、口腔内の唾液のみ又は少量の水で約40秒前後、もしくはそれ以下の時間で速やかに崩壊するため、患者が服用しやすい固形製剤であるが、口腔内の唾液のみ又は少量の水で約40秒前後もしくはそれ以下の時間で崩壊する必要があり、また、安定性を損なわないようにする工夫も必要となる。

30

40

【0004】

一方、第十七改正日本薬局方収載原案モンテルカストナトリウムの項に記載されるように、モンテルカストナトリウムは吸湿性が非常に高く、高湿度条件下では比較的容易に分解し、前記収載原案において類縁物質A(以下、スルホキシド体)として記載される物質を初めとする種々の類縁物質が生成する。

【0005】

そこでモンテルカストナトリウム含有製剤の安定性を改善するため、従来、様々な手法が試みられてきた。特許文献2および3には、微結晶セルロースを含有させないことにより前記スルホキシド体の生成を抑制した医薬組成物が、特許文献4には、ポリビニルアルコールおよび膨潤性粘土を含む防湿性の被覆層を設けることにより湿度に対して安定化し

50

たモンテルカスト含有被覆固形製剤が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2005-510497号公報

【特許文献2】特表2009-526047号公報

【特許文献3】特開2013-049709号公報

【特許文献4】国際公開第2011/105539号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】キプレス錠 医薬品インタビューフォーム 2015年8月改訂(第36版)

【非特許文献2】シングレア錠 医薬品インタビューフォーム 2015年8月改訂(改訂第33版)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明者らが一般的な口腔内崩壊錠の製剤技術を用いてモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を作製したところ、プラセボの口腔内崩壊時間が約13秒程度であったのに対し、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠の原薬としてモンテルカストナトリウムを用いた場合に、口腔内崩壊時間が約46秒と長時間になってしまうことが分かった。また、現在までに口腔内崩壊時間が40秒以内であり、安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠は知られていない。

【0009】

本発明は、上述の課題を解決するものであって、簡便な製造工程で、口腔内崩壊時間が短いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を提供することを目的の一とする。また、安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を提供することを目的の一とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の一実施形態によると、モンテルカストナトリウムと、クロスカルメロースナトリウムと、炭酸水素ナトリウム又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウムと、を含有することを特徴とする、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠が提供される。

【0011】

本発明の一実施形態において、前記クロスカルメロースナトリウムは、1錠当たり1.67重量パーセント～3.33重量パーセントであってもよい。

【0012】

本発明の一実施形態において、前記メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが、1重量パーセント含有されてもよい。

【0013】

本発明の一実施形態において、前記炭酸水素ナトリウムの含有量が、1重量パーセントから3重量パーセントであってもよい。

【発明の効果】

【0014】

本発明によると、口腔内崩壊時間が40秒以内と短いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠が提供される、また、本発明によると安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本発明に係るモンテルカスト含有口腔内崩壊錠について説明する。但し、本発明のモンテルカスト含有口腔内崩壊錠は、以下に示す実施の形態及び実施例の記載内容に限

10

20

30

40

50

定して解釈されるものではない。

【0016】

本発明者らは、崩壊時間が短縮されたモンテルカスト含有口腔内崩壊錠について検討を行ったところ、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠の原薬としてモンテルカストナトリウムを用いた場合に、表1に示すように口腔内崩壊時間が約46秒と長時間になってしまうことが分かった。

【0017】

そこで本発明者らは、口腔内崩壊錠として満足しうる口腔内崩壊時間(目標値40秒以内に設定)を達成するため、崩壊剤の添加を行った。もっとも、崩壊剤を添加することで、原薬の安定性が低下する現象が見られることが分かった。

10

【0018】

そこで、本発明者らが、クロスカルメロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、をそれぞれ配合した試薬を作製し、安定性試験を行って、良好な安定性を有する崩壊剤を探索した結果、表2に示す通り、クロスカルメロースナトリウムが最も良好な安定性を有することが新たに判明した。

【0019】

さらに本発明者らは、崩壊剤であるクロスカルメロースナトリウムと、炭酸水素ナトリウム又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウムと、を添加することにより、単に崩壊剤であるクロスカルメロースナトリウムを添加した場合に比べて、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠の口腔内崩壊時間を短縮可能であることを新たに見出した。また、口腔内崩壊時間が40秒以内であり、安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を提供することが可能であることを新たに見出した。

20

【0020】

本発明に係るモンテルカスト含有口腔内崩壊錠は、モンテルカストナトリウムと、崩壊剤であるクロスカルメロースナトリウムと、炭酸水素ナトリウム又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウムと、を含有する。本実施形態において、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠は、所定量のモンテルカストを含み、モンテルカストの含有量は、例えば、4mg、5mg又は10mg/錠である。

【0021】

一実施形態において、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠に添加するクロスカルメロースナトリウムは、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠1錠あたり、1.67重量%より多く6.67重量%未満の範囲であることが好ましく、1.67重量%より多く3.33重量%以下がより好ましい。たとえばモンテルカストナトリウムが10.4mgで、1錠が300mgである場合には、6mgであることが望ましい。クロスカルメロースナトリウムの含有量は、モンテルカストの含有量及び他の添加物に応じて、記載の範囲で適宜調節可能である。また、クロスカルメロースナトリウムの含有量がモンテルカスト含有口腔内崩壊錠1錠あたり6.67重量%以上では、不溶性成分の増加等により口腔内崩壊時間を短縮することはできないため、6.67重量%以上添加することは好ましくない。また、本発明の一実施形態において、炭酸水素ナトリウム添加量が1重量%から3重量%であってもよい。

30

40

【0022】

本実施形態のモンテルカスト含有口腔内崩壊錠は、賦形剤、結合剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、滑沢剤等の添加剤をさらに添加することができる。

【0023】

賦形剤は、例えば、糖誘導体、澱粉誘導体、セルロース誘導体、アラビアゴム、デキストラン、プルラン、珪酸塩誘導体、リン酸塩、炭酸塩及び硫酸塩等から選択することができる。糖誘導体としては、例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール及びソルビトール等を例示することができる。また、澱粉誘導体としては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン等を例示することができる。セルロース誘導体としては、結晶

50

セルロース等を例示することができる。また、珪酸塩誘導体としては、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム等を例示することができる。リン酸塩としては、リン酸水素カルシウム等を例示することができる。炭酸塩としては、炭酸カルシウム等を例示することができる。硫酸塩としては、硫酸カルシウム等を例示することができる。

【0024】

結合剤は、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、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び上記に賦形剤として示した化合物等から選択することができる。

【0025】

乳化剤は、例えば、コロイド性粘土、金属水酸化物、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤及び非イオン界面活性剤等から選択することができる。コロイド性粘土としては、ベントナイト、ビーガム等を例示することができる。金属水酸化物としては、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム等を例示することができる。陰イオン界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム等を例示することができる。陽イオン界面活性剤としては、塩化ベンザルコニウム等を例示することができる。また、非イオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等を例示することができる。

【0026】

安定剤は、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、アルコール類、フェノール類、チメロサル、デヒドロ酢酸及びソルビン酸等から選択することができる。パラヒドロキシ安息香酸エステル類としては、メチルパラベン、プロピルパラベン等を例示することができる。アルコール類としては、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等を例示することができる。

【0027】

矯味矯臭剤は、例えば、甘味料、酸味料及び香料等から選択することができる。甘味料としては、サッカリンナトリウム、アスパルテム等を例示することができる。酸味料としては、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等を例示することができる。また、香料としては、メントール、レモンエキス、オレンジエキス等を例示することができる。

【0028】

希釈剤は、例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、スクロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びこれらの混合物から選択することができる。

【0029】

滑沢剤は、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸金属塩（ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等）、タルク、コロイドシリカ、ワックス類（ beeswax、ゲイ蠟等）、硼酸、アジピン酸、硫酸塩（硫酸ナトリウム等）、グリコール、フマル酸、安息香酸ナトリウム、D, L - ロイシン、ラウリル硫酸塩（ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等）、珪酸類（無水珪酸、珪酸水和物等）及び上記に賦形剤として示した化合物等から選択することができる。

【0030】

（崩壊剤の選択）

本発明者らは、崩壊時間が短縮されたモンテルカスト含有口腔内崩壊錠について検討を行ったところ、モンテルカスト含有口腔内崩壊錠の原薬としてモンテルカストナトリウムを用い、一般的な口腔内崩壊錠の製剤処方ならびに製造技術を用いて口腔内崩壊錠を作製した場合に、表1に示すように口腔内崩壊時間が約46秒と長時間になってしまうことが分かった。

10

20

30

40

【表 1】

成分	プラセボ	原薬入り
口腔内崩壊時間 (秒)	13	46

【0031】

そこで本発明者らは、口腔内崩壊錠として十分な口腔内崩壊時間を達成するため、崩壊剤の添加を行った。もっとも、崩壊剤を添加することで、原薬の安定性が低下する現象が見られた。

【0032】

そこで、本発明者らが、クロスカルメロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、をそれぞれ配合した試料を作製し、イニシャルおよび各種条件下で保存した後の試料について純度試験を行った。

【0033】

純度試験は下記方法で行った。各試料を、高速液体クロマトグラフィー法を用いて各試料中のスルホキシド体及び類縁物質の総量を計測することにより安定性を比較した。高速液体クロマトグラフ条件としては、フェニルヘキシル化シリカゲルを担体とするカラムを使用し、移動相 A には、0.15%トリフルオロ酢酸水溶液を、移動相 B には 0.15%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を用い、モンテルカストの保持時間が約 20 分となるよう濃度勾配制御を行った。検出は、波長 238 nm の紫外吸光光度計を用いて行った。

【0034】

上記により良好な安定性を有する崩壊剤を探索した結果、表 2 に示す通り、クロスカルメロースナトリウムが最も良好な安定性を有することが判明した。

【表 2】

スルホキシド体／総類縁 (単位:%)	Initial	60℃ 4W	40℃ 4W	25℃75%RH 4W
クロスカルメロースナトリウム	0.05/0.20	0.33/0.81	0.08/0.35	0.10/0.34
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.06/0.24	1.83/3.95	0.09/0.25	0.13/0.33
クロスポピドン	1.33/1.50	2.71/4.48	1.36/1.62	3.92/4.12
デンプングリコール酸ナトリウム	0.06/0.23	1.44/4.11	0.09/0.28	0.07/0.28
カルメロースカルシウム	0.06/0.24	0.84/2.46	0.08/0.27	0.11/0.35

【0035】

(製造方法)

本発明に係るモンテルカスト含有口腔内崩壊錠は、薬学分野において公知の製造方法に従って製造することができる。すべての成分、例えば、モンテルカストナトリウム、クロスカルメロースナトリウムを必要に応じて秤量・篩過する。

【0036】

内容物を均一にするために混合した後、打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、所定重量となるよう打錠前粉末を打錠する。

【0037】

(口腔内崩壊時間の評価)

本明細書において、口腔内崩壊時間は、官能試験により評価した。

【実施例】

【0038】

上述した本発明に係るモンテルカスト含有口腔内崩壊錠の具体的な実施例及び試験結果

を示して、より詳細に説明する。

【0039】

(実施例1)

モンテルカストナトリウム5.2g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ)15.0g、プレミックス添加剤(D-マンニトール及びコーンスターチ混合物)124.3g、ヒドロキシプロピルセルロース1.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0gにステアリン酸カルシウム(日本油脂)1.5gを加えビニール袋で混合して、モンテルカストを含む打錠前粉末を得た。打錠機(VELA5、菊水製作所)を用い、重量300mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、実施例1のモンテルカスト含有錠を得た。

【0040】

(実施例2)

モンテルカストナトリウム5.2g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ)15.0g、プレミックス添加剤(D-マンニトール及びコーンスターチ混合物)119.8g、ヒドロキシプロピルセルロース1.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム4.5gにステアリン酸カルシウム(日本油脂)1.5gを加えビニール袋で混合して、モンテルカストを含む打錠前粉末を得た。打錠機(VELA5、菊水製作所)を用い、重量300mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、実施例2のモンテルカスト含有錠を得た。

【0041】

(実施例3)

モンテルカストナトリウム5.2g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ)15.0g、プレミックス添加剤(D-マンニトール及びコーンスターチ混合物)119.8g、ヒドロキシプロピルセルロース1.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0g、炭酸水素ナトリウム4.5gにステアリン酸カルシウム(日本油脂)1.5gを加えビニール袋で混合して、モンテルカストを含む打錠前粉末を得た。打錠機(VELA5、菊水製作所)を用い、重量300mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、実施例3のモンテルカスト含有錠を得た。

【0042】

(比較例1)

モンテルカストナトリウム5.2g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ)15.0g、プレミックス添加剤(D-マンニトール及びコーンスターチ混合物)117.3g、ヒドロキシプロピルセルロース1.0g、クロスカルメロースナトリウム10.0gにステアリン酸カルシウム(日本油脂)1.5gを加えビニール袋で混合して、モンテルカストを含む打錠前粉末を得た。打錠機(VELA5、菊水製作所)を用い、重量300mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例1のモンテルカスト含有錠を得た。

【0043】

(比較例2)

モンテルカストナトリウム5.2g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ)15.0g、プレミックス添加剤(D-マンニトール及びコーンスターチ混合物)119.8g、ヒドロキシプロピルセルロース1.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0g、ケイ酸カルシウム4.5gにステアリン酸カルシウム(日本油脂)1.5gを加えビニール袋で混合して、モンテルカストを含む打錠前粉末を得た。打錠機(VELA5、菊水製作所)を用い、重量300mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例2のモンテルカスト含有錠を得た。

【0044】

(比較例3)

モンテルカストナトリウム5.2g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ)15.0g、プレミックス添加剤(D-マンニトール及びコーンスターチ混合物)119.8g、ヒドロキシプロピルセルロース1.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0g、部分化デンプン4.5gにステアリン酸カルシウム(日本油脂)1.5gを加えビニール袋で混

10

20

30

40

50

合して、モンテルカストを含む打錠前粉末を得た。打錠機（VELA5、菊水製作所）を用い、重量300mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例3のモンテルカスト含有錠を得た。

【0045】

（口腔内崩壊時間の評価）

上述した実施例1～3及び比較例1～3について官能試験により口腔内崩壊時間を評価した。実施例1～3及び比較例1～3の個々の口腔内崩壊時間（単位：秒）の評価結果を表3に示す。

【表3】

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3
口腔内崩壊時間（秒）	38	26	23	45	44	43

10

【0046】

表3の結果から、クロスカルメロースナトリウムを添加した実施例1のモンテルカスト含有口腔内崩壊錠の口腔内崩壊時間は、比較例1～3に比して有意に短縮され、40秒以内の口腔内崩壊時間となることが明らかとなった。また、驚くべきことに、クロスカルメロースナトリウムに加えさらにメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加した実施例2及び、クロスカルメロースナトリウムに加えさらに炭酸水素ナトリウムを添加した実施例3の口腔内崩壊時間は、それぞれ口腔内崩壊時間が30秒以内と、クロスカルメロースナトリウムに加えた実施例1に比べても、さらに短縮されることが明らかとなった。これは、メタケイ酸アルミン酸ナトリウムが導水性を有すること、炭酸水素ナトリウムが水と反応して発泡する性質を有すること、によるものと考えられる。

20

【0047】

（実施例4～9）

実施例4～9は、炭酸水素ナトリウムの量を変化させて、実施例3と同様の方法で作製したモンテルカスト含有口腔内崩壊錠である。実施例4は炭酸水素ナトリウムが0.0mgであり、実施例5は錠剤重量300mgに対して炭酸水素ナトリウムが1.0mg（0.33重量%）であり、実施例6は錠剤重量300mgに対して炭酸水素ナトリウムが2.0mg（0.66重量%）であり、実施例7は錠剤重量300mgに対して炭酸水素ナトリウムが3.0mg（1重量%）であり、実施例8は錠剤重量300mgに対して炭酸水素ナトリウムが6.0mg（2重量%）であり、実施例9は錠剤重量300mgに対して炭酸水素ナトリウムが9.0mg（3重量%）である。

30

【0048】

表4に、実施例4～9の口腔内崩壊時間の評価結果を示す。なお、口腔内崩壊時間の評価は前述の通り官能試験で行った。

【表4】

	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
口腔内崩壊（秒）	38	41	36	27.5	26	23

40

【0049】

表4の結果から、炭酸水素ナトリウム添加量が1重量%～3重量%の範囲において、口腔内崩壊時間が30秒以下と、極めて顕著な効果が出ていることが分かる。また、炭酸水素ナトリウム添加量が1重量%～3重量%と増加するにつれて、口腔内崩壊時間が短くなっていることが分かる。

【0050】

市販のモンテルカスト含有フィルムコート錠と、実施例3の口腔内崩壊錠を、各種条件

50

下で保存した後、前述の高速液体クロマトグラフィー法を用いて各試料中のスルホキシド体及び類縁物質の総量を計測することにより安定性を比較した。

【0051】

上記安定性試験の結果を表5に示す。

【表5】

スルホキシド体 ／総類縁(単位:%)	イニシャル	40℃、4W	25℃、75%RH、4W
市販製品	0.22/0.34	0.27/0.42	0.83/0.99
実施例3	0.07/0.22	0.08/0.26	0.10/0.30

10

【0052】

このように、本発明によれば市販されているフィルムコート錠と比べても同等以上の安定性を有するという極めて安定性の高いモンテルカスト含有口腔内崩壊錠を提供することができることがわかった。

【0053】

以上説明したように、本発明に係るモンテルカスト含有口腔内崩壊錠は、クロスカルメロースナトリウムを添加することによって、高い安定性を有し、40秒以内の口腔内崩壊時間を実現することができる。また、クロスカルメロースナトリウムに加えて、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムまたは炭酸水素ナトリウムを添加することにより、メタケイ酸アルミン酸ナトリウムの導水性、炭酸水素ナトリウムの発泡性によって、さらに口腔内崩壊時間を短縮することができる。また、炭酸水素ナトリウムを1錠当たり1重量パーセントから3重量パーセントとすることで、口腔内崩壊時間が30秒以下と、極めて短縮することができる。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03 NA10 ZA34
ZA59 ZB13