

明 細 書

発明の名称：

医薬用製剤原料ラウリル硫酸ナトリウムまたはそれを含む製剤等の選別、
評価または製造方法

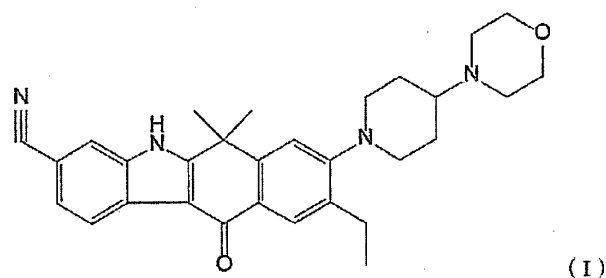
技術分野

[0001] 本発明は、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬品製剤において、医薬用製剤原料としてのラウリル硫酸ナトリウムの選別方法、ならびに当該製剤原料を含む医薬品製剤の品質評価方法、および選別されたラウリル硫酸ナトリウムを用いた安定性の高い医薬品製剤の製造方法に関する。また、本発明は、選別された医薬用製剤原料、当該選別された医薬用製剤原料および／またはその不純物を一定量含む医薬組成物または医薬品製剤にも関する。

背景技術

[0002] 式(1)で示される化合物(化合物名：9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニル、一般名：アレクニブ)：

[化1]



は、Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 阻害作用を有し、アレクニブ塩酸塩は、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬として用いられている(非特許文献1)。

アレクニブは難溶性の塩基性薬剤であるため、その製剤化において、溶

解補助剤を共存させた組成物とすること（特許文献1）や、式（1）で示される化合物又はその塩を含む顆粒を形成し、該顆粒を崩壊剤と共存させることにより、溶出性の良好なカプセル剤とすること（特許文献2）が報告されている。

ラウリル硫酸ナトリウムはアレクニチブ製剤をはじめとする種々の医薬品製剤の添加剤として用いられている（非特許文献1）。ラウリル硫酸ナトリウムを含有する製剤は、安定性に乏しく、また劣化したラウリル硫酸ナトリウムを含有する製剤は、製剤特性に変化が生ずることが知られており、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する製剤を安定化するために中性塩及び塩基性物質からなる群より選ばれた少なくとも1種を配合することが知られている（特許文献3）。

しかしながら、医薬用製剤原料として用いられるラウリル硫酸ナトリウムのわずかな品質の違いが、製剤の劣化に影響すること、及びラウリル硫酸ナトリウムのわずかな品質の違いを検出する方法は、これまで知られていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特許4918630号

特許文献2：特許5859712号

特許文献3：特許4902928号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：アレセンサ150mgカプセル添付文書2018年12月改訂版

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 医薬品製剤の製造原料として用いられるラウリル硫酸ナトリウムのわずかな品質の違いを検出し、医薬品の製剤原料として望ましい品質のラウリル硫

酸ナトリウムを判別する方法の提供が望まれている。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記の課題に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、アレクチニブ又はその塩を含む製剤に含まれるラウリル硫酸ナトリウムのわずかな品質の違いが製剤の安定性や溶出性に影響を与えることを突き止め、加速条件下でラウリル硫酸ナトリウムを前処理する下記方法が上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下のラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料の選別方法に関する。

<1> ラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料の選別方法であって、前記製剤原料を加速条件で前処理後、不純物の検出を行うことを特徴とする、前記選別方法。

<2> 前記加速条件が、65～75℃の温度条件であることを特徴とする、<1>に記載の選別方法。

<3> 前記加速条件が、79％RHを下回る湿度条件であることを特徴とする、<1>または<2>に記載の選別方法。

<4> 前記加速条件が、約10％RHの湿度条件であることを特徴とする、<1>～<3>のいずれか一項に記載の選別方法。

<5> 前記加速条件が、約70℃の温度条件であり、かつ、約10％RH以下の湿度条件であることを特徴とする、<1>～<4>のいずれか一項に記載の選別方法。

<6> 前記不純物が、硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体である、<1>～<3>のいずれか一項記載の選別方法。

<7> 前記不純物を、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて検出する、<1>～<6>のいずれか一項に記載の選別方法。

<8> 前記不純物が硫酸イオンであり、当該不純物を、イオン交換クロマ

トグラフィーを用いて検出する、＜1＞～＜7＞のいずれか一項に記載の選別方法。

＜9＞ 前記加速条件で、2日間以上前処置する、＜1＞～＜8＞のいずれか一項に記載の選別方法。

＜10＞ 前記加速条件で、4日間前処置する、＜1＞～＜8＞のいずれか一項に記載の選別方法。

＜10a＞ 前記不純物が硫酸イオンであり、前記医薬用製剤原料中の硫酸イオンの含有量が1mg/L以下である医薬用製剤原料を選別する、＜1＞～＜10＞のいずれか一項に記載の選別方法。

＜10b＞ 前記不純物が硫酸イオンであり、前記医薬用製剤原料中の硫酸イオンの含有量が、前記医薬用製剤原料約100mgを水1Lに溶解した溶液中1mg/L以下である医薬用製剤原料を選別する、＜1＞～＜10a＞のいずれか一項に記載の選別方法。

[0007] 本発明のさらに別の態様は、加速条件により不純物を検出して選別された医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを含むアレクチニブの医薬品製剤については、不純物の測定を省略する、医薬品製剤の品質評価方法である。

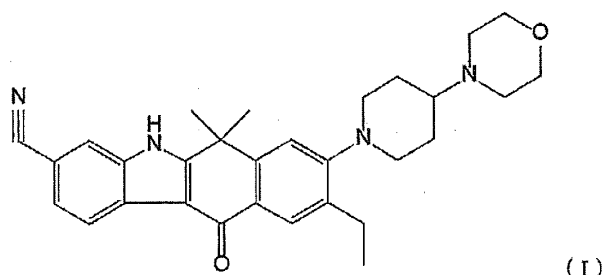
＜2＞ 式（1）で示される化合物又はその塩およびラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料を含有する医薬品製剤の品質評価方法であって、

a 前記医薬用製剤原料が、加速条件で前処理後、不純物を検出して選別された医薬用製剤原料を用いた医薬品製剤を選択するステップ、

b ステップaにおいて選択された医薬品製剤について、前記製剤中の不純物の測定を省略するステップ、

を含む、前記品質評価方法。

[化2]



(I)

<2 a> 前記加速条件が、65～75℃の温度条件であることを特徴とする、<2>に記載の品質評価方法。

<2 b> 前記加速条件が、79%RHを下回る湿度条件であることを特徴とする、<2>または<2 a>に記載の品質評価方法。

<2 c> 前記加速条件が、約10%RHの湿度条件であることを特徴とする、<2>～<2 b>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<2 d> 前記加速条件が、約70℃の温度条件であり、かつ、約10%RH以下の湿度条件であることを特徴とする、<2>～<2 c>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<2 e> 前記不純物が、硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体である、<2>～<2 d>のいずれか一項記載の品質評価方法。

<2 f> 前記不純物を、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて検出する、<2>～<2 e>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<2 g> 前記不純物が硫酸イオンであり、当該不純物を、イオン交換クロマトグラフィーを用いて検出する、<2>～<2 f>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<2 h> 前記加速条件で、2日間以上前処置する、<2>～<2 g>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<2 i> 前記加速条件で、4日間前処置する、<2>～<2 h>のいずれ

か一項に記載の品質評価方法。

<2 j> 前記不純物が硫酸イオンであり、前記医薬用製剤原料中の硫酸イオンの含有量が1 mg/L以下である医薬用製剤原料を選別する、<2>~<2 i>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<2 k> 前記不純物が硫酸イオンであり、前記医薬用製剤原料中の硫酸イオンの含有量が、前記医薬用製剤原料約100 mgを水1 Lに溶解した溶液中1 mg/L以下である医薬用製剤原料を選別する、<2>~<2 j>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

[0008] さらにまた、本発明のさらに別の態様は、医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムをその保存条件により当該製剤原料を選別する方法である。

<1 1> ラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料の選別方法であって、

a 所定の条件で保存されている前記製剤原料のロットもしくは包装単位を選別するステップ、

b 前記ステップaで選別された医薬用製剤原料について、不純物の検出を省略するステップ、
を含む、選別方法。

<1 2> 前記条件が、30℃~40℃で47日間以下である、<1 1>に記載の選別方法。

<1 3> 前記条件が、30℃~40℃で47日間以下であり、40℃を超えた場合は、40℃超60℃以下の時間が積算して48時間以内である、<1 1>に記載の選別方法。

<1 3 a> 前記条件が、40℃である、<1 1>~<1 3>のいずれかに記載の選別方法。

<1 3 b> 前記条件が、45日間である、<1 1>~<1 3 a>のいずれかに記載の選別方法。

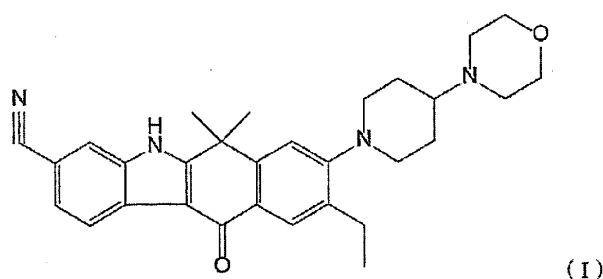
<1 4> 前記条件が、輸送の際の保存条件である、<1 1>~<1 3 b>のいずれか一項に記載の選別方法。

[0009] また、本発明の別の態様は、医薬品製剤を、加速条件で前処理することにより、医薬品製剤の品質を評価できる方法にも関する。

<16> ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤を、加速条件で前処理後、不純物を検出することを特徴とする、ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤の品質評価方法。

<17> 前記医薬品製剤が、式(1)で示される化合物又はその塩を含有する、<16>に記載の品質評価方法。

[化3]



<18> 前記加速条件が、55～65℃の温度条件であることを特徴とする、<16>～<17>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<19> 前記加速条件が、約60℃の温度条件であることを特徴とする、<16>～<18>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<20> 前記不純物が、硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体である、<16>～<19>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<21> 前記不純物を、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて検出する、<16>～<20>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<22> 前記不純物がドデカノールであり、当該不純物を、ガスクロマトグラフィーを用いて検出する、<16>～<21>のいずれか一項に記載の品質評価方法。

<23> 前記不純物が硫酸イオンであり、当該不純物を、イオン交換クロ

マトグラフィーを用いて検出する、＜16＞～＜22＞のいずれか一項に記載の品質評価方法。

＜24＞ 前記前処理が、前記加速条件で、2日間以上行われる、＜16＞～＜23＞のいずれか一項に記載の品質評価方法。

＜25＞ 前記前処理が、前記加速条件で、7日間行われる、＜16＞～＜24＞のいずれか一項に記載の品質評価方法。

＜26＞ 前記不純物が、ドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（mol／mol％）または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム（mol／mol％）として、前記製剤中に2％以下で存在する医薬品製剤を選別する、＜16＞～＜25＞のいずれか一項に記載の品質評価方法。

[0010] そのうえ、本発明のさらに別の態様は、医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを加速条件で前処理して選別するステップを含む、アレクチニブの医薬品製剤の製造方法である。

＜27＞ ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤の製造方法であって、

a 加速条件で医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを前処理するステップ、

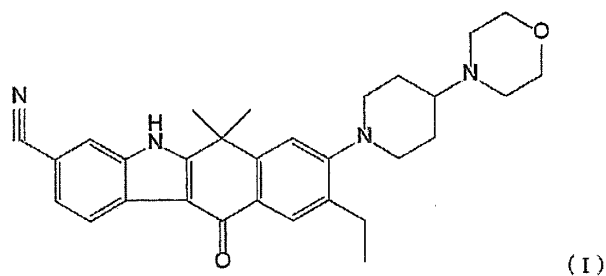
b 前記ステップaの前処理後に、不純物の検出を行い、不純物である硫酸イオンの含有量が1mg／L以下である医薬用製剤原料を選別するステップ、及び

c 前記ステップbで選別された医薬用製剤原料を用いて医薬品製剤を製造するステップ、

を含む、前記製造方法。

＜28＞ 前記医薬品製剤が、式（1）で示される化合物又はその塩を含有する、＜27＞に記載の製造方法。

[化4]



<29> 式(1)で示される化合物又はその塩およびラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬品製剤の製造方法であって、

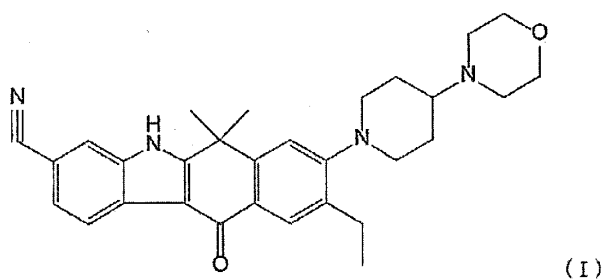
a ラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料を用いて前記医薬品製剤を製造するステップ、

b 前記ステップaで製造された医薬品製剤を前処理するステップ

c 前記ステップbの前処理後に、不純物の検出を行い、不純物であるドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム(mol/mol%)または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム(mol/mol%)が2%以下である医薬品製剤を選別するステップ

を含む、前記製造方法。

[化5]

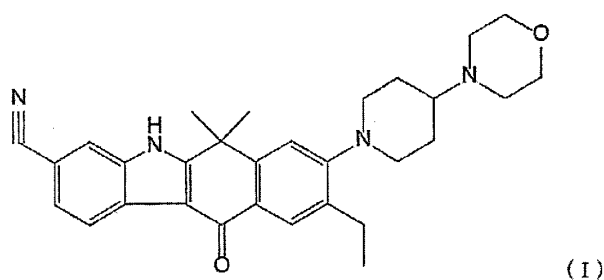


[0011] そして、本発明のさらに別の態様は、医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを加速条件で前処理して測定した不純物を所定の割合で含む医薬用製剤原料またはその医薬品製剤、アレクチニブ含有組成物またはその医薬

品製剤である。

<30> 式(1)で示される化合物又はその塩およびラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬組成物であって、前記組成物を含む医薬品製剤を、加速条件で前処理後に測定したとき、前記組成物中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウムまたは硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウムを、前記製剤の溶出性に影響を与えない割合で含む、組成物。

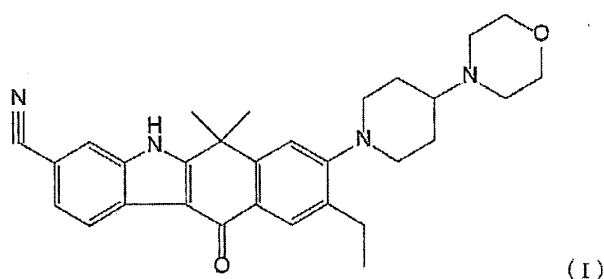
[化6]



<31> 前記組成物中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム (mol/mol%) または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム (mol/mol%) が、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて測定して2%以下である、<30>に記載の組成物。

<32> 式(1)で示される化合物又はその塩およびラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬品製剤であって、前記製剤を加速条件で前処理後に測定した前記製剤中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウムまたは硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウムを、溶出性に影響を与えない割合で含む、製剤。

[化7]



<33> 前記製剤中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（m o l / m o l %）または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム（m o l / m o l %）が、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて測定して2%以下である、<32>に記載の製剤。

<34> ラウリル硫酸ナトリウムを含有する医薬品製剤であって、前記製剤を加速条件で前処理後に測定した前記製剤中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウムまたは硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウムを、前記医薬品製剤の溶出性に影響を与えない割合で含む、製剤。

<35> ラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料であって、前記製剤原料を加速条件で前処理後に測定した前記原料中の硫酸イオンが、イオン交換クロマトグラフィーを用いて測定して1 m g / L 以下である、前記製剤原料。

[0012] 本発明には、以下の態様も含まれる。

（1）ラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料の選別方法であって、前記製剤原料を加速条件で前処理後、不純物の検出を行うことを特徴とする、前記選別方法。

（2）前記加速条件が、65～75℃の温度条件であることを特徴とする、（1）に記載の選別方法。

（3）前記加速条件が、79%RHを下回る湿度条件であることを特徴とする、（1）または（2）に記載の選別方法。

（4）前記加速条件が、約10%RHの湿度条件であることを特徴とする、（1）～（3）のいずれかに記載の選別方法。

（5）前記加速条件が、約70℃の温度条件であり、かつ、約10%RH以下の湿度条件であることを特徴とする、（1）～（4）のいずれかに記載の選別方法。

（6）前記不純物が、硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体である、（1）～（3）のいずれかに記載の選別方

法。

(7) 前記不純物を、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて検出する、(1)～(6)のいずれかに記載の選別方法。

(8) 前記不純物が硫酸イオンであり、当該不純物を、イオン交換クロマトグラフィーを用いて検出する、(1)～(7)のいずれかに記載の選別方法。

(9) 前記加速条件で、2日間以上前処置する、(1)～(8)のいずれかに記載の選別方法。

(10) 前記加速条件で、4日間前処置する、(1)～(8)のいずれかに記載の選別方法。

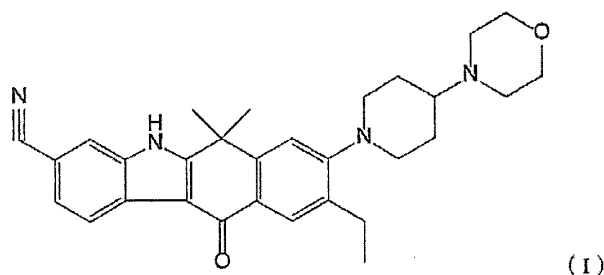
(11) 医薬品製剤を、加速条件で前処理後、不純物を検出することを特徴とする、医薬品製剤の品質評価方法。

(11a) 前記医薬品製剤が、ラウリル硫酸ナトリウムを含む、(11)に記載の品質評価方法。

(12) 前記加速条件が、約60℃の温度条件である、(11)または(11a)に記載の品質評価方法。

(13) 前記医薬品製剤が、式(1)で示される化合物又はその塩を含有する、(11)、(11a)又は(12)に記載の品質評価方法。

[化8]



[0013] (14) ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤の製造方法であって、

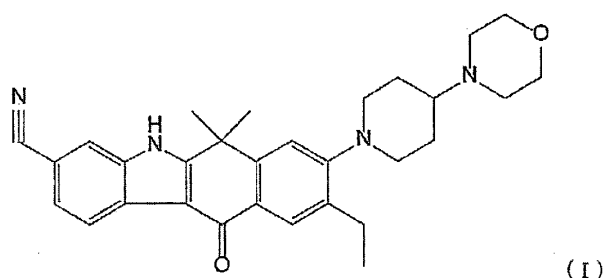
a 加速条件で医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを前処理するステップ、

b 前記前処理後に、不純物の検出を行い、不純物である硫酸イオンの含有量が1 mg/L以下である前記製剤原料を選別するステップ、及び

c 前記ステップbで選別された前記製剤原料を用いて医薬品製剤を製造するステップ、
を含む、前記製造方法。

(15) 前記医薬品製剤が、式(1)で示される化合物又はその塩を含有する、(14)に記載の製造方法。

[化9]



発明の効果

[0014] 本発明の方法によれば、医薬用製剤原料としてのラウリル硫酸ナトリウム(SLS)の品質を判別または選別することができ、本発明の方法により選別されたSLS医薬用製剤原料を用いて製造された医薬組成物は、優れた安定性を有し、品質の高い医薬品製剤を提供することができる。

本発明の選別方法によれば、医薬用製剤原料ラウリル硫酸ナトリウムを所定の加速条件下で前処理することにより、安定性の優れた医薬品製剤を製造することができる医薬用製剤原料として選別することができる。あるいは、本発明の選別方法では、医薬用製剤原料の保存状態により、不純物の検出を省略することができる。

また、本発明の品質評価方法によれば、医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを所定の加速条件下で前処理し、不純物量を検出することにより、当該医薬品製剤の品質を評価することができる。あるいは、本発明の品質評価方法によれば、ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤が、所定の

加速条件下で前処理し、不純物量により選別された医薬用製剤原料であるラウリル硫酸ナトリウムを用いて製造されたか否かにより、医薬品製剤の不純物の測定を省略可能な品質であると評価することができる。

さらにまた、本発明の製造方法によれば、ラウリル硫酸ナトリウムの医薬用製剤原料を所定の加速条件下で前処理することにより不純物の低い製剤原料を選別し、当該選別された医薬用製剤原料を用いて医薬品製剤を製造することにより、ラウリル硫酸ナトリウムを含む安定性に優れた医薬品製剤を製造することができる。

また、本発明によれば、安定性に優れた医薬品製剤の製造に有用な医薬用製剤原料、あるいは、溶解性に影響を与えない、所定割合以下で不純物を含有するアレクチニブ含有組成物または医薬品製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1A]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 1 を温度条件 1 A で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図1B]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 2 を温度条件 1 A で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図1C]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 1 を温度条件 1 B で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図1D]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 2 を温度条件 1 B で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図2A]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 1 を湿度条件 2 A で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図2B]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 2 を湿度条件 2 A で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図2C]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 1 を湿度条件 2 B で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図2D]ラウリル硫酸ナトリウムの Lot 2 を湿度条件 2 B で保管した時の粉末 X 線回折の測定結果のグラフである。

[図3]ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図4]ラウリル硫酸ナトリウムとラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体の走査型電子顕微鏡写真である。

[図5]ラウリル硫酸ナトリウムとラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体のプロトン核磁気共鳴スペクトルのチャートである。

[図6A]ラウリル硫酸ナトリウムのL o t 1を温度70℃、相対湿度約10%（L i C l 飽和水溶液）で保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図6B]ラウリル硫酸ナトリウムのL o t 2を温度70℃、相対湿度約10%（L i C l 飽和塩水溶液）で保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図7A]製剤L o t Aを温度条件5Aで保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図7B]製剤L o t Bを温度条件5Aで保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図7C]製剤L o t Aを温度条件5Bで保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図7D]製剤L o t Bを温度条件5Bで保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図7E]製剤L o t Aを温度条件5Cで保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図7F]製剤L o t Bを温度条件5Cで保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図8A]製剤L o t Cを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図8B]製剤L o t Dを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図9A]製剤L o t Cを温度60℃で保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図9B]製剤L o t Dを温度60℃で保管した時の粉末X線回折の測定結果のグラフである。

[図10A]製剤L o t Eを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図10B]製剤L o t Fを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図10C]製剤L o t Gを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図10D]製剤L o t Hを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図10E]製剤L o t Iを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図10F]製剤L o t Jを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図10G]製剤L o t Kを温度60℃で保管した時の溶出試験プロファイルである。

[図11]製剤L o t AとL o t Bを温度60℃で保管した時のGC／MSによるドデカノールの測定結果のグラフである。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明について説明する。

本発明において、「ラウリル硫酸ナトリウム」は、医薬品製剤の添加物として公知の物質であり、特に、難溶性医薬であるアレクチニブの溶解補助剤として当該医薬品製剤の医薬組成物を構成する物質である。ラウリル硫酸ナトリウムには、1水和物、1／2水和物、1／8水和物、および非溶媒和物が存在することが知られており（文献名：Journal of Crystal Growth 263（2004）480-490）、通常は室温で保存され、製造から1年以内に使用するのが

好ましい。いずれの形態も本発明の医薬用製剤原料として使用することができる。

「医薬用製剤原料」とは、アレクチニブなどの有効成分を含む医薬品製剤の添加物として用いられる実質的に純粋な単一化合物（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど）である。医薬用製剤原料は、当該医薬品製剤の工業的製造に用いるための、キログラムオーダー以上の量で所望の化合物を含むものをいう。実質的に純粋とは、ある程度の不純物が存在することを許容するが、所望の化合物を、一般的に流通可能な程度に含むことをいう。本発明において、医薬用製剤原料は、製造業者から市販のものを購入してもよく、自己であるいは他社に委託して製造したものでもよい。また、医薬用製剤原料は、購入または製造直後のものを用いても、あるいは購入／製造後所定の期間、例えば1年以上経過したものを用いてもよい。

なお、「ラウリル硫酸ナトリウムからなる医薬用製剤原料」は、実質的に純粋なラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬用製剤原料を意味し、その不純物である、微量の硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体が存在していてもよい。

[0017] 「選別」とは、より純度の高い医薬用製剤原料あるいは医薬品製剤を選択することを意味し、具体的には、個々の製剤原料や医薬品製剤のロットまたは包装単位中の不純物の含有量を測定することにより、より不純物の少ない製剤原料や医薬品製剤のロットまたは包装単位を選択することを意味する。好ましくは、医薬用製剤原料を選別するとは、より純度の高い医薬用製剤原料、さらに好ましくは不純物の含有量が日本薬局方（第十七改正）記載の純度試験に適合する製剤原料のロットまたは包装単位を選択することを意味する。なお、ロットとは、同じ条件のもとに、所定の期間内に製造する原料や製品の、生産・出荷の最小単位を意味する。包装単位とは、1ロット以上の医薬用製剤原料や医薬品製剤を、所定の重量や数量単位で包装したものを意味する。より好ましくは、医薬用製剤原料の選別は、医薬用製剤原料がラウリル硫酸ナトリウムで不純物が硫酸イオンであるとき、イオン交換クロマト

グラフィーを用いて測定したとき、硫酸イオンの含有量が、試料を水に溶解した溶液中 5 mg/L 以下、好ましくは 3 mg/L 以下、最も好ましくは 1 mg/L 以下のロットまたは包装単位を選択する方法である。または、試料を水に溶解した約 100 mg/L の溶液中 1 mg/L 以下のロットまたは包装単位を選択する方法である。医薬品製剤を選別する場合、医薬品製剤の不純物が、ドデカノール、硫酸イオン又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体であるとき、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて測定したとき、ドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム ($\text{mol/mol}\%$) または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム ($\text{mol/mol}\%$) として、 5% 以下、好ましくは 3% 以下、最も好ましくは 2% 以下であるロットまたは包装単位を選択する方法である。

イオンクロマトグラフィーは、主としてイオン種成分を測定する液体クロマトグラフィーの一種であり、溶離液を移動相として、イオン交換体などを固定相とした充填カラム内で試料溶液中のイオン種成分を分離し、定量することができる。ガスクロマトグラフィーは、固定相と物質の相互作用で分離を行い、検出器までの到達時間で定性、検出器からの信号量で定量することができる。粉末X線回折による測定は、例えば、日本薬局方（第十七改正）に記載されている「粉末X線回折測定法」などの常法に従って行うことができる。

定量NMRは、NMRスペクトル上に観測されるシグナルピークの面積が、試料に含まれる水素原子の数に比例し、物質の化学構造に依存しないという原理を用いて定量を行う方法である。したがって、分析対象成分以外の純度既知の物質を標準物質として使用することにより、分析対象成分の絶対定量が可能である。好ましくは、ガスクロマトグラフィー、または陰イオン交換カラムを用いるイオンクロマトグラフィーであり、イオンクロマトグラフィーの好ましい移動相、カラム、検出器は、以下のとおりである。

移動相（溶出液）： 5 mM Na_2CO_3 溶液または 20 mM NaOH 溶液

カラム：5 mM Na_2CO_3 溶液を用いる場合は、Metrosep A Supp 7-250/4.0 (Metrohm 製)、または 20 mM NaOH 溶液を用いる場合は、Ion Pac AS11-HC 直径 4 mm、長さ 250 mm (Thermo Scientific 製) が使用できる。

検出器：電気伝導度計

ガスクロマトグラフィーの好ましいカラム、測定条件は、以下のとおりである。

カラム：HP-5MS UI, 0.25 mm ID x 30 m, 0.25 μm (Agilent 製)

注入量：1.0 μL

スプリット比：1 : 10

カラム温度：40°C (1 min) $\rightarrow$ (20°C/min) $\rightarrow$ 180°C $\rightarrow$ (5°C/min) $\rightarrow$ 190°C $\rightarrow$ (50°C/min) $\rightarrow$ 300°C (4 min)

インジェクター温度：300°C

インターフェース温度：30°C

キャリアガス：He

流速：1 mL/min

イオン電圧：70 eV

イオン化モード：ESI-

測定モード：SIM

Monitoring (m/z) : 83.0

「加速条件」とは、通常の保存状態よりも、過酷な条件を意味し、具体的には温度や湿度などが、通常の保存状態よりも過酷な条件である。具体的には、医薬用製剤原料についての温度の加速条件は、50°C 以上、好ましくは約 60°C 以上、より好ましくは、約 60°C ~ 80°C、さらに好ましくは約 65°C ~ 75°C、最も好ましくは約 70°C の温度条件をいう。当該加速条件で用いられる湿度条件は、80% RH 以下、好ましくは、79% RH を下回る

か、より好ましくは約10%RHを下回る湿度条件である。

また、医薬用製剤原料が一定の条件下で保存されていれば、生じる不純物の割合を低く抑えることができるため、医薬用製剤原料が当該条件下で保存された当該製剤原料を含む医薬品製剤を選択すれば、不純物の測定を省略することができる。

医薬品製剤についての温度の加速条件は、50℃以上、好ましくは約50℃～70℃以上、より好ましくは、約55℃～65℃、最も好ましくは約60℃の温度条件をいう。

なお、「保存」とは、医薬用製剤原料が、製造されてから使用されるまでの間、温度や湿度が管理できる倉庫、保管庫、貨物内等で、一定期間取り置かれること（保管）を意味し、1日以上を要する輸送も含む。

本発明において、「所定の条件」は、保存期間中の温度や日数を意味し、具体的には、温度及び日数については、好ましくは40℃以下で47日間以下、より好ましくは30℃～40℃で47日間以下、最も好ましくは30℃～40℃で45日間以下である。

「所定の条件を超える」とは、温度についての条件の場合、保存中に40℃より高い温度で保存されることをいう。ただし、当該温度条件を超えた場合であっても、所定の範囲以内であれば、不純物の生成に対する影響は少ないため、不純物の測定を省略できる。具体的には、40℃を超えた場合は、40℃超60℃以下の時間が積算して48時間以内であれば、不純物の測定を省略できる。

また、日数についての条件の場合、「所定の条件を超える」とは、40℃以下の温度で47日間、好ましくは45日間を超えて保存されることをいう。ただし、保存温度が室温～30℃で1年間以下の期間で保存されたものについても、同様に不純物の測定を省略できる。

このように、不純物の測定を省略できる条件（追加条件）を超えて保管される場合にも、「所定の条件を超える」に該当する。

なお、本願明細書中において、「約」とは、±10%を許容する意味で用

いる。

「前処理」とは、医薬品製剤の製造に用いる前に医薬用製剤原料に適用する、所定の処理をいう。所定の処理とは、具体的には、前記加速条件下で所定の期間医薬用製剤原料を静置することをいう。所定の期間とは、医薬用製剤原料については1日間以上をいい、好ましくは2日間以上、より好ましくは、3日間以上、さらに好ましくは4日間である。医薬品製剤については、5日間以上、好ましくは7日間以上、さらに好ましくは7日間以上14日間以内、最も好ましくは、7日間以内である。

[0018] 「不純物」とは、医薬用製剤原料中の各ロットまたは各包装単位に含まれる当該原料以外の物質、例えば医薬用製剤原料を製造するための原料、その分解物、複合体などをいう。あるいは、医薬品製剤中に含まれる医薬用製剤原料の製造原料、分解物、複合体などをいう。例えば、医薬用製剤原料がラウリル硫酸ナトリウムである場合、あるいは、ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤である場合の主な不純物は、硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体である。医薬用製剤原料の不純物としての硫酸イオンは、イオン交換クロマトグラフィーを用いて測定することができ、許容できる硫酸イオンの濃度は、試料を水に溶解した溶液中5 mg/L以下、好ましくは3 mg/L以下、最も好ましくは1 mg/L以下である。医薬用製剤の不純物としてのドデカノールは、「選別」で用いられる方法と同様に、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRを用いて測定することができ、その濃度は、ドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム (mol/mol%) または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム (mol/mol%) として、好ましくは2%以下である。

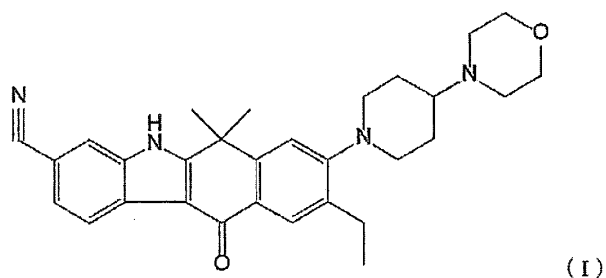
[0019] 「溶出性に影響を与えない割合」とは、不純物を所定量含む医薬品製剤の溶出性を、不純物を含まない医薬品製剤の溶出性と比較して、その差が10%以内である場合の、不純物の割合をいう。例えば、種々の含有量の不純物を含む医薬品製剤について、試験液にポリオキシエチレン(10)オクチル

フェニルエーテル 7 % を含む第十六改正日本薬局方溶出試験液第 1 液 900 mL を用いた、第十六改正日本薬局方溶出試験パドル法による、毎分 100 回転で 37 °C における溶出試験において、所定の時点、好ましくは 75 分時点における薬物溶出率を、不純物を含まない医薬品製剤の薬物溶出率と比較し、その差が 10 % 以内の製剤中の不純物量から求められる。具体的には、ラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤の不純物は、ドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム (m o l / m o l %) または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム (m o l / m o l %) として、好ましくは 2 % 以下である。

「検出」とは、医薬品製剤または医薬用製剤原料中の各ロットもしくは包装単位に含まれる原料以外の物質（不純物）を定性的、または定量的に確認することをいう。例えば、医薬用製剤原料がラウリル硫酸ナトリウムであるとき、あるいはラウリル硫酸ナトリウムを含む医薬品製剤は、不純物である、硫酸イオン、ドデカノール又はラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体の有無を、「選別」で用いられる方法と同様に、粉末 X 線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量 NMR などを用いることにより、定性的または定量的に確認することをいう。

[0020] 「医薬品製剤」とは、生理活性物質を有効成分として含み、さらに薬学的に許容可能な添加剤を含む医薬組成物を、服用に適した形態に製したものをいう。本発明においては、経口投与製剤が好ましい。「経口投与製剤」とは、経口的に投与することができる製剤であり、有効成分は主に腸管から吸収される。経口投与製剤としては、固形製剤ならびに液状製剤が含まれるが、本発明においては、固形製剤が好ましく、具体的には、錠剤、カプセル剤、散剤、トローチ剤、咀嚼剤などの固形製剤が挙げられるが、なかでも錠剤が好ましい。本発明の医薬品製剤には、添加物として、医薬品の製剤において通常用いられる賦形剤、滑沢剤、コーティング剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などを含んでいてもよい。本発明における医薬品製剤としては、好ましくは、式 (1) で示される化合物またはその塩、より好ましくは、アレクニチブ塩酸塩を含有する医薬品製剤である。

[化10]

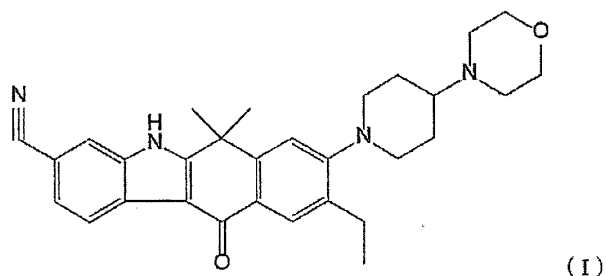


(I)

本発明において、品質評価に用いられる医薬品製剤は、自ら製造した医薬品製剤を用いても、流通している医薬品製剤を用いてもよい。

「医薬組成物」とは、疾患の治療・予防などに用いられる、生理活性物質を有効成分として含み、さらに薬学的に許容可能な添加剤を含む、2以上の物質の混合物を意味する。本発明における生理活性物質としては、好ましくは、式(1)で示される化合物またはその塩である。

[化11]



(I)

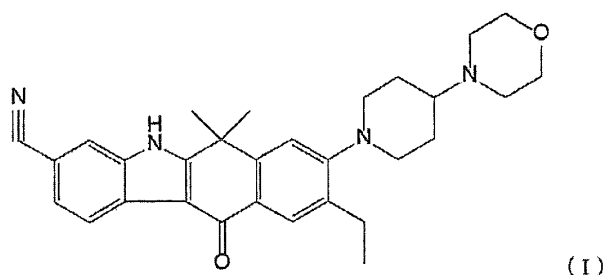
添加剤としては、好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウムを含み、さらに、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、およびステアリン酸マグネシウムを含んでもよい。

[0021] 「品質評価方法」とは、上記医薬品製剤中の不純物を定性的、または定量的に測定することにより、当該医薬品製剤の品質を評価する方法をいう。不純物の定性的、または定量的な測定は、粉末X線回折、イオン交換クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー又は定量NMRなどを用いることにより、行うことができる。好ましくは、品質評価方法は、医薬品製剤中の不純物の含有量を用いて当該医薬品製剤の品質を評価する。具体的には、「選別

」で用いられる方法を用いて、医薬用製剤の不純物の含有率として、ドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）または硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）が5%以下、好ましくは3%以下、より好ましくは2%以下の医薬品製剤を、好ましい品質の医薬品製剤として評価する。

[0022] 「式（I）で示される化合物」は、式（I）

[化12]



で示される化合物、すなわち、9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル、一般名アレクチニブを意味する。

式（I）で示される化合物の「塩」は、薬学的に許容される塩が好ましく、「薬学的に許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩（ NH_4X ：Xは1価の酸基）、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

好ましくは塩酸塩であり、最も好ましくは一塩酸塩である。

式（I）で示される化合物又はその塩は、公知の方法（例えば、特許文献

2に記載の方法)により製造することができる。

式(1)で示される化合物の一塩酸塩は、非晶質であっても結晶であってもよく、結晶の場合は、粉末X線回折パターンにおいて 8.4° 、 14.0° 、 16.7° 、 18.8° 、 23.3° 付近の回折角(2θ)にピークを有する結晶(I型結晶)が好ましい。また、式(1)で示される化合物の一塩酸塩は、水和物であってもよい。式(1)で示される化合物の一塩酸塩の非晶質体は、WO2016/021707に記載の方法により、当該ピークを有する結晶は、WO2015/163447に記載の方法により製造することができる。

式(1)で示される化合物又はその塩は、組成物全体に対し、フリー体に換算して20～70重量%、好ましくは35～60重量%、さらに好ましくは45～50重量%含有する。

本発明の製造方法により得られる製剤は、式(1)で示される化合物又はその塩を、単位製剤あたり、フリー体に換算して150mg～800mg、好ましくは150mg～400mg、特に好ましくは、150mg～300mg含有する。具体的には、150mgカプセル製剤、150mg、300mg、600mg錠剤である。

実施例

[0023] 実施例1：ラウリル硫酸ナトリウムの評価方法の前処理条件設定(温度)

同一の製造業者から入手したラウリル硫酸ナトリウムの製造日の異なるロット(Lot1(製造日:2015.12.22)とLot2(製造日:2017.3.10))適量をガラスバイアルに入れ、密閉系にて条件1A:温度60℃、条件1B:温度70℃にて保管した。保管前、3日間、4日間保管後のサンプルについて粉末X線回折(XRPD)を下記に示す条件より測定した。

粉末X線回折の測定方法:

測定装置: X'Pert-Pro MPD (PANalytical 製)

対陰極：C u

管電圧：4 5 k V

管電流：4 0 m A

ステップ幅：0. 0 2

走査軸：2 θ

ステップあたりのサンプリング時間：4 3 秒

走査範囲：3 ~ 4 0 °

L o t 1, L o t 2 の条件 1 A と条件 1 B 保管時の粉末 X 線回折パターンを図 1 に示す。L o t 2 では条件 1 A、条件 1 B とともに X R P D パターンは 4 日間保管後まで変化がなかった。

一方、L o t 1 では、条件 1 A では 4 日間保管後に、条件 1 B では 3 日間以降に 4. 9 ° 付近と 7. 4 ° 付近の回折角 (2 θ) に新たなピークが観測されていた。

条件 1 A 及び条件 1 B にて L o t 1 および L o t 2 の X R P D において新たなピークが初めて検出された時点を以下に示す。

[0024] 条件 1 A

L o t 1 : 4 日間保管後

L o t 2 : 4 日間保管後で検出されず

条件 1 B

L o t 1 : 3 日間保管後

L o t 2 : 4 日間保管後で検出されず

したがって、温度の高い条件 1 B がより早くラウリル硫酸ナトリウム L o t 1 と L o t 2 を評価可能な条件と判断し、実施例 2 の湿度の検討に進んだ。

[0025] 実施例 2 : ラウリル硫酸ナトリウムの評価方法の前処理条件設定 (湿度)

実施例 1 で用いたラウリル硫酸ナトリウムの異なるロット (L o t 1 と L o t 2) 約 2 5 0 m g をガラスバイアルに入れ、開放系にて条件 2 A : 温度 7 0 ° C、相対湿度約 7 9 % (N a C l 飽和塩水溶液)、条件 2 B : 温度 7 0

℃、相対湿度約10%（LiCl飽和塩水溶液）にて保管した。条件2Aでは保管前、1日間、2日間、3日間保管後*1、条件2Bでは保管前、1日間、2日間、3日間、6日間保管後のサンプルについて粉末X線回折を実施例1に示す条件より測定した。

*1：条件2Aの2日間、3日間保管後のLot1は液状になっていたため粉末X線回折の測定を実施しなかった。

[0026] Lot1, Lot2の条件2Aと条件2B保管時の粉末X線回折パターンを図2に示す。条件2Bでは、Lot2のXRPDパターンは6日間保管後まで変化がなかったのに対して、Lot1では、3日間以降に4.9°付近と7.4°付近の回折角（2θ）に新たなピークが観測されていた。一方、条件2Aでは、Lot1では1日間保管後以降、Lot2では3日間後以降にピークが観測されていた。

条件2A及び条件2BにてLot1およびLot2のXRPDにおいて新たなピークが初めて検出された時点を示す。

[0027] 条件2A

Lot1：1日間保管後

Lot2：3日間保管後

条件2B

Lot1：3日間保管後

Lot2：6日間保管後で検出されず

以上の結果から、相対湿度の低い条件2Bがよりラウリル硫酸ナトリウムLot1とLot2を識別可能な条件と判断し、ラウリル硫酸ナトリウムサンプルの選別に用いた。

[0028] 実施例3：ラウリル硫酸ナトリウムの保管期間中の不純物の特定

ラウリル硫酸ナトリウム（約85mg）をドデカノール（約2mL）に加え、30℃に保ちながら約12時間攪拌した。析出した固体を濾取し、白色の結晶を得た。上記の結晶（ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体）について粉末X線回折分析を実施例1の条件により測定し、測定結果を図

3に示す。ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体において観測された 4.9° 付近と 7.4° 付近の回折角(2θ)のピークは、実施例1、実施例2でラウリル硫酸ナトリウムを保管した時に観測されていた未知物質のピークとよく一致した。

また、ラウリル硫酸ナトリウムとラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体について走査型電子顕微鏡で下記条件にて観察した。その結果を図4に示す。ラウリル硫酸ナトリウムが薄板状の結晶であるのに対して、ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体は形状が異なっていた。

[0029] 走査型電子顕微鏡の測定条件：

イオンスパッタリング装置：JFC-1500 (JEOL製)

測定装置：SEM VE-9800 (Keyence製)

加速電圧：2 kV

対物レンズの倍率：100倍

[0030] ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体中のラウリル硫酸ナトリウムとドデカノールのモル比を確認するために、ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体約6 mgをMethanol-d₄ 99.8%、1 mLに溶かし、プロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMRスペクトル)を下記に示す条件より測定した。

測定装置：ECP500 (JEOL製)

溶媒：Methanol-d₄

X分解能：0.22673 [Hz]

スキャン回数：16

Relaxation delay 60s：

プロトン核磁気共鳴スペクトルのチャートを図5に示す。定量の結果、ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体中のラウリル硫酸ナトリウムとドデカノールのモル比は1.18：1.00であった。

以上の結果から、ラウリル硫酸ナトリウムが保管中に分解し、分解物の一つであるドデカノールと複合体を形成することが判明した。

[0031] 実施例4：加速条件下の保管期間の検討（XRPD、イオンクロマトグラフィー）

ラウリル硫酸ナトリウム約250mgをガラスバイアルに入れ、開放系にて温度70℃、相対湿度約10%（LiCl飽和塩水溶液）で保管した。保管前、1日間、2日間、3日間、4日間、7日間、11日間保管後のサンプルについて粉末X線回折を実施例1に示す条件より測定した。

実施例1で用いたラウリル硫酸ナトリウムの異なるロット（Lot1, Lot2）の11日間保管後までのXRPDパターンを図6に示す。Lot2は11日間保管までにラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体が有するピークが検出されなかったのに対して、Lot1は3日間保管後以降のサンプルに、ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体を示すピークが検出された。

また、4日間保管後のLot1とLot2についてラウリル硫酸ナトリウムの分解で生じる硫酸イオンを以下に示すイオンクロマトグラフィー法で定量した。

その結果、ラウリル硫酸ナトリウムLot2を用いて調製した試料溶液中の硫酸イオン濃度が1mg/L以下であるのに対して、ラウリル硫酸ナトリウムLot1を用いて調製した試料溶液中の硫酸イオン濃度が24.1mg/Lであり、4日間保管後のラウリル硫酸ナトリウムLot1は分解が進んでいることが判明した。

[0032] イオンクロマトグラフィーによる硫酸イオンの測定方法：

ラウリル硫酸ナトリウム約5mgを量りとり、水を加えて50mLとした。15分間超音波照射し、メンブランフィルター（DISMIC-25HP PTFE 0.45μm HYDROPHILIC、ADVANTEC社製）でろ過した。洗浄を施した固相抽出カートリッジ（Dionex On Guard II RP、ThermoFisher Scientific

c製)にろ液を通し、溶出液を試料溶液とした。別途イオンクロマトグラフィー用硫酸イオン標準液(1 g/L, 和光純薬工業製)を用いて、硫酸イオン濃度が1 mg/L、2 mg/L、3 mg/L、4 mg/L、5 mg/Lの溶液を調製し、標準溶液とした。イオンクロマトグラフィーはCompact IC Flex (Metrohm製)を用いて、以下の分析条件により試験を行った。

[0033] カラム: Metrosep A Supp 7-250/4.0 (Metrohm製)

ガードカラム: Metrosep A Supp 4/5 S-Guard/4.0 (Metrohm製)

サプレッサー: MSM, MCS (Metrohm製)

溶出液: 5 mM Na_2CO_3 溶液

洗浄液: 精製水

流速: 0.8 mL/min

サンプル温度: 20°C

カラム温度: 45°C

注入量: 10 mL

測定時間: 24 min

試料溶液中の硫酸イオン濃度は、標準溶液により作成した検量線に基づいて計算した。

[0034] 実施例5: 医薬品製剤の品質評価のための前処理方法の検討(温度)

実施例3よりラウリル硫酸ナトリウムはロットによって不純物が存在することが判明した。そこでラウリル硫酸ナトリウムLot 1を用いて製剤Lot Aのアレセンサカプセル(150 mg)製剤、および同一製造業者で製造日の異なるラウリル硫酸ナトリウムLot 3(製造日: 2015. 10. 02)を用いて製剤Lot Bのアレセンサカプセル(150 mg)製剤を、特許5859712の実施例1に従って製造し、異なる保管条件にて不純物である複合体の存在を検討した。

製剤 Lot A と Lot B をガラスバイアルに入れ、密閉系にて温度条件 5 A : 60℃、条件 5 B : 70℃、条件 5 C : 80℃にて保管した。条件 5 A では保管後 4 日間、7 日間、10 日間、14 日間、条件 5 B では保管後 2 日間、3 日間、条件 5 C では保管後 1 日間のサンプルについて粉末 X 線回折を実施例 1 に示す条件より測定した。

Lot A と Lot B の条件 5 A、5 B、5 C 保管時の粉末 X 線回折パターンを図 7 に示す。条件 5 A において、ラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体が有するピークは Lot B では 10 日間保管後までのサンプルでは検出されなかったのに対して、Lot A では 7 日間保管後のサンプルで検出された。

[0035] 各温度条件にて Lot A および Lot B の XRPD パターンにおいてラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体が有するピークが初めて検出された時点を示す。

条件 5 A

Lot A : 7 日間保管後

Lot B : 14 日間保管後

条件 5 B

Lot A : 2 日間保管後

Lot B : 2 日間保管後

条件 5 C

Lot A : 1 日間保管後

Lot B : 1 日間保管後

したがって、条件 5 A 60℃が製剤 Lot A と Lot B の安定性を評価できる条件と判断し、製剤の品質評価に用いた。

[0036] 実施例 6 : ラウリル硫酸ナトリウムの不純物が製剤に与える影響

ラウリル硫酸ナトリウムの不純物が製剤に与える影響を検討するため、実施例 1 で用いたラウリル硫酸ナトリウム Lot 1 を用いて製剤 Lot C の、同一製造業者で製造日の異なるラウリル硫酸ナトリウム Lot 4 (製造日 :

2016.06.28)を用いて製剤Lot Dのアレセンサカプセル(150mg)製剤を、実施例5と同様に製造し、それぞれの溶出率を検討した。

製剤Lot Cと製剤Lot Dをガラスバイアルに入れ、密閉系にて温度60℃で保管した。保管前及び7日間保管後のサンプルについて下記条件にて溶出試験を実施した結果、Lot Dの溶出プロファイルが保管前と同等であるのに対して、Lot Cの溶出率が保管前より顕著に低下した(図8)。

[0037] 溶出試験の実施方法：

試験液にポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル7%を含む日本薬局方溶出試験第1液900mLを用いて、日本薬局方溶出試験パドル法にて、37℃毎分100回転で試験を行った。

また、保管前と5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、12日間、14日間保管後のサンプルについて粉末X線回折を実施例1に示す条件より測定した。その結果、Lot Dでは14日間保管後までラウリル硫酸ナトリウム・ドデカノール複合体が有するピークが検出されなかったのに対して、Lot Cでは7日間保管後に検出された(図9)。

さらに、7日間保管後のサンプルについてGC/MSによるドデカノールの定量を下記に示す方法で実施した。

[0038] GC/MSによるドデカノールの測定方法：

各製剤3カプセル分のカプセル内容物を取り出して混合した。カプセル内容物50mgを量り取り、ヘキサンを加えて25mLとした。30分間超音波照射し、遠沈管に溶液に移し遠心分離を行い、上澄みを試料溶液とした。別途1-ドデカノール(和光純薬工業製)を用いてドデカノール濃度が1g/L、5g/L、10g/L、50g/L、100g/Lの溶液を調製し、標準溶液とした。GC/MSは7850A(Agilent製)を用いて、以下の分析条件により試験を行った。

カラム：HP-5MS UI, 0.25mmID×30m, 0.25μm (Agilent製)

注入量：1.0 μ L

スプリット比：1：10

カラム温度：40°C (1 min) $\rightarrow$ (20°C/min) $\rightarrow$ 180°C $\rightarrow$ (5°C/min) $\rightarrow$ 190°C $\rightarrow$ (50°C/min) $\rightarrow$ 300°C (4 min)

インジェクター温度：300°C

インターフェース温度：30°C

キャリアガス：He

流速：1 mL/min

イオン電圧：70 eV

イオン化モード：ESI⁺

測定モード：SIM

Monitoring (m/z)：83.0

[0039] その結果、Lot D中のドデカノール濃度が定量限界以下に対して、Lot C中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム (mol/mol%) は6.2%であった。

以上のことから、ラウリル硫酸ナトリウム Lot 4 を用いて製造した製剤 Lot D は60°C 7日間保管においてラウリル硫酸ナトリウムの分解はなく溶出性の変化もないのに対して、ラウリル硫酸ナトリウム Lot 1 を用いて製造した製剤 Lot C は60°C 7日間保管によりラウリル硫酸ナトリウムの分解が確認され、製剤の溶出性も低下することが判明した。したがって、適切な品質のラウリル硫酸ナトリウムの選別を行い、製剤製造を行うことで、より高品質な製剤を製造可能であることが見出された。すなわち、Lot 1 のような、分解されやすいラウリル硫酸ナトリウムロットを除外し、Lot 2 のような、分解されにくいラウリル硫酸ナトリウムを選別するために、温度70°C、相対湿度約10%の加速条件下で4日間保管後、イオンクロマトグラフィーで検出される硫酸イオン濃度を測定する方法が、より安定性の優れた製剤の製造に用いられる医薬用製剤原料の選別に有効であることがわか

った。そして、当該方法により測定される硫酸イオン濃度が、 1 mg/L 以下のラウリル硫酸ナトリウムを、安定性の優れた医薬品製剤を製造することができる医薬用製剤原料として選別することができる。

[0040] 実施例7：ラウリル硫酸ナトリウムの保管条件設定（温度）

ラウリル硫酸ナトリウムは通常室温にて保管するが、輸送中など室温より高温条件があり得る場合を想定して保管条件（温度）を設定した。ラウリル硫酸ナトリウム Lot 5（製造日：2016年10月13日）を用いて一次包装はポリ袋、二次包装はアルミニウム袋とし、表1に示す温度条件と期間で保管した。その後、約 250 mg をガラスバイアルに入れ、開放系にて温度 70°C 、相対湿度約 10% （LiCl飽和塩水溶液）で4日間保管し、保管後のサンプルについてラウリル硫酸ナトリウムの分解で生じる硫酸イオンを実施例4に示すイオンクロマトグラフィー法で定量した。

[表1]

温度	30°C	40°C	50°C	60°C
条件1		45日間	15時間	
条件2		45日間	24時間	
条件3		45日間	48時間	
条件4		45日間		15時間
条件5		45日間		24時間
条件6		45日間		48時間
条件7	45日間		15時間	
条件8	45日間		24時間	
条件9	45日間		48時間	
条件10	45日間			15時間
条件11	45日間			24時間
条件12	45日間			48時間
条件13	45日間			
条件14	45日間			
条件15	45日間	15時間		
条件16	45日間	24時間		
条件17	45日間	48時間		

[0041] その結果、上記すべの条件においてイオンクロマトグラフィーで検出される硫酸イオン濃度が 1 mg/L 以下であった。したがって、もっとも過酷な条件6（ 40°C で45日間と 60°C で48時間）を保管条件の上限とし、この上限を超えずに保管されているラウリル硫酸ナトリウムのロットについては、より安定性の優れた製剤の製造に用いられると判断した。

[0042] 実施例8：ラウリル硫酸ナトリウムの不純物と製剤品質（溶出性）の関係性

製剤の複数ロットを用いて、ラウリル硫酸ナトリウムの不純物であるドデカノールが製剤に検出される量と製剤の溶出性の関係性を調べた。製剤ロット Lot E（製造日：2016.08.24）、Lot F（製造日：2016.08.29）、Lot G（製造日：2016.08.24）、Lot H（製造日：2016.10.19）、Lot I（製造日：2016.03.29）、Lot J（製造日：2016.03.24）、Lot K（製造日：2015.07.07）各製剤をガラスバイアルに入れ、密閉系にて温度60℃保管し、保管前及び7日間保管後のサンプルについて溶出試験、7日間保管後のサンプルについてGC/MSによるドデカノールの定量を実施した。溶出試験とGC/MSによるドデカノールの定量は実施例6に示す方法で実施した。

溶出試験の結果、Lot H、Lot I、Lot J、Lot Kの溶出プロファイルが保管前と同等であるのに対して、Lot E、Lot F、Lot Gの溶出率が保管前より顕著に低下した（図10A～G）。また、保管後のサンプルのドデカノール定量の結果、Lot H、Lot I、Lot J、Lot K中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）が2%以下に対して、Lot E、Lot F、Lot Gのドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）はすべて2%を超える値であった（表2）。

[表2]

製剤ロット	60℃、7日間保管後の製剤中のドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）
Lot E	5.0%
Lot F	3.0%
Lot G	2.3%
Lot H	0.4%
Lot I	0.8%
Lot J	0.5%
Lot K	定量限界以下

[0043] ラウリル硫酸ナトリウムの分解メカニズムから分解で生じるドデカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）は硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム（mol/mol%）と等しいことが考えられる。したがって、以上の結果から、密閉系にて温度60℃、7日間保管後の製剤についてド

デカノール／ラウリル硫酸ナトリウム（ $\text{mol/mol}\%$ ）、あるいは硫酸イオン／ラウリル硫酸ナトリウム（ $\text{mol/mol}\%$ ）が2%を超える値で検出される場合は、製剤の溶出性の低下につながり、製剤品質に影響を与えることが判明した。

[0044] 実施例9：製剤におけるラウリル硫酸ナトリウムの分解の速度論的特性の確認

実施例6では製剤においてラウリル硫酸ナトリウムの分解速度が製剤ロットによって異なることが確認されたが、その分解の速度論的特性を確認した。製剤Lot AとLot Bを用いて、密閉系にて温度60℃保管し、Lot Aについては保管前、4日間、7日間、8日間、9日間、12日間、14日間保管後、Lot Bについては4日間、7日間、8日間、9日間、12日間保管後のサンプルについて、実施例6に示すGC/MSによるドデカノールの測定方法でドデカノールの定量を実施した。

その結果を図11に示す。製剤Lot AとLot Bはドデカノールが検出されるまでの期間が異なり、またドデカノール生成後は加速度的に量が増えることが確認された。

これらは製剤中のラウリル硫酸ナトリウムの分解から硫酸が発生し、その硫酸が触媒になって分解を促進し、その結果、ラウリル硫酸ナトリウムが加速度的に分解されることを反映していると考えられる。

産業上の利用可能性

[0045] 本発明は、医薬品の製造に用いられる医薬用製剤原料ラウリル硫酸ナトリウムの選別、またはラウリル硫酸ナトリウムを含む組成物や医薬品の選別、品質評価、製造等に用いられる。