明　細　書

発明の名称 ： 経口用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、α，α，α－トリフルオロチミジン（ＦＴＤ）及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩（ＴＰＩ）を含有する経口用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] α，α，α－トリフルオロチミジン（ＦＴＤ）及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩（ＴＰＩ）を含有する配合剤は、チミジレート生成阻害作用とＤＮＡへの取り込みによるＤＮＡ合成阻害作用により抗腫瘍効果を発揮するＦＴＤにチミジンホスホリラーゼ阻害作用を有するＴＰＩを配合することでＦＴＤの生体内での分解を抑制し抗腫瘍効果を増強した抗腫瘍剤である（特許文献１）。

現在、ＦＴＤとＴＰＩをモル比１：０．５で配合した抗腫瘍剤「ＴＡＳ－１０２」は経口投与可能な製剤として開発中である（非特許文献１及び２）。これまでに経口投与可能なＴＡＳ－１０２製剤に関しては錠剤、顆粒剤及びカプセル剤等が知られている（特許文献１及び２）。しかしながら、その製剤の品質、特に保存安定性に関しては十分に検討されていなかった。

[0003] 一方、医療現場では誤飲防止や服薬コンプライアンスを向上させるため、種々の薬剤を１回服用分毎に包装する一包化を進めており、防湿包装がなくても安定で高品質な製剤が望まれている。また、防湿包装が施されている場合でも、開封後の吸湿による品質低下を抑えるべく製剤処方を工夫する必要がある。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第９６／３０３４６号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００６／８０３２７号パンフレット

非特許文献

[0005] 非特許文献1：International Journal of Oncology 25 : 571-578, 2004

非特許文献2：Invest New Drugs 26(5): 445-54, Oct 2008.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者は、前記ＦＴＤ及びＴＰＩに種々の製剤添加物を配合し、得られた組成物を種々の条件における保存安定性について検討したところ、配合した製剤添加物の種類により保存、特に高湿度条件下に保存すると、ＦＴＤ及びＴＰＩの類縁物質の量が増加することが判明した。

従って、本発明の目的は、高湿度条件下でも有効成分が安定であり、経口投与可能なＦＴＤ及びＴＰＩ含有経口用医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] そこで本発明者は、ＦＴＤ及びＴＰＩに種々の添加剤を配合してその保存安定性を評価してきたところ、金属塩を添加剤として用いた組成物を保存すると類縁物質量が増加することから、該金属塩を実質的に含有させなければ、安定な経口用医薬組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち、本発明は、ＦＴＤ及びＴＰＩを有効成分として含み、金属塩からなる添加剤を実質的に含有しない経口用医薬組成物を提供するものである。

[0009] また、本発明は、上記経口用医薬組成物をコーティングしてなる経口用医薬製剤を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、高温及び／または高湿度条件下でも製剤の安定性が確保されるため高品質の製剤を患者及び医療従事者に提供できる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の経口用医薬組成物の有効成分は、ＦＴＤ及びＴＰＩである。組成物中のＦＴＤ及びＴＰＩの含有モル比は、１：０．５が好ましい。また、経口用医薬組成物一投与単位あたりのＦＴＤ含有量は５～３５ｍｇが好ましく、１５～２０ｍｇがより好ましい。

本発明の経口用医薬組成物における有効成分であるＦＴＤ及びＴＰＩの含有量は、剤形、投与計画等により変わり、特に限定されず適宜選択すればよいが、いずれも医薬組成物中の有効成分量を１～４０質量%程度とするのが好ましい。

[0012] 本発明の経口用医薬組成物においては、ＦＴＤ及びＴＰＩの類縁物質の生成を増加させる金属塩を実質的に含有しないことを特徴とする。そのような金属塩としては例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げることができる。

[0013] アルカリ金属塩としては安息香酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、カゼインナトリウム、カルメロースナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム、銅クロロフィンナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ＤＬ－リンゴ酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、フマル酸一ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ＤＬ－酒石酸ナトリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム等のナトリウム塩；カルメロースカリウム、炭酸カリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸カリウム、塩化カリウム、ソルビン酸カリウム等のカリウム塩を挙げることができる。アルカリ土類金属としては酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、カルメロースカルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、ケイ酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、硫酸カルシウム等のカルシウム塩；メタケイ酸アルミン酸マグ

ネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム等のマグネシウム塩を挙げることができる。また、タルクのようにアルカリ金属塩及び／またはアルカリ土類金属塩を含む天然物を挙げることができる。

[0014] これらの金属塩のうちでも、前記有効成分の安定性の観点から特にアルカリ土類金属塩を含まないことが好ましく、更にタルク、カルメロースカルシウム及びステアリン酸マグネシウムを含まないことがより好ましい。

[0015] 本発明の経口用医薬組成物において「金属塩からなる添加剤を実質的に含有しない」とは、金属塩からなる添加剤は全く含まないか又はＦＴＤ及びＴＰＩの安定性を損なわない範囲で少量含むことをいう。具体的な金属塩の含有量は、ＦＴＤ １質量部に対して０～０．１質量部がより好ましく、０～０．０５質量部がより好ましく、０～０．０１質量部がさらに好ましく、０質量部が特に好ましい。

[0016] 本発明の経口用医薬組成物は、金属塩からなる添加剤を実質的に含有せず、かつ賦形剤として特定の糖アルコールまたは二糖類を含有することにより、高湿度条件下に保存してもＦＴＤ及びＴＰＩの類縁物質の生成増加を抑制したまま、経口用医薬組成物として十分な機能を果たすことができる。

[0017] 本発明で利用可能な糖アルコールまたは二糖類としては、乳糖（無水物及び水和物を含む）、精製白糖、マンニトール又はエリスリトールが好ましく、乳糖、精製白糖又はマンニトールがより好ましく、乳糖又はマンニトールが特に好ましい。なお、これらの糖類は単独でまたは２種以上組み合わせて使用してもよい。

[0018] 本発明の経口用医薬組成物における糖アルコールまたは二糖類の含有量は、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性と賦形剤としての機能の点から、ＦＴＤ １質量部に対し３．６質量部以上が好ましく、３．６～５０質量部がより好ましく、３．７～２５質量部がさらに好ましく、３．７～１０質量部がさらに好ま

しい。

本発明の経口用医薬組成物における糖アルコールまたは二糖類が占める割合は、有効成分の安定性の観点から、全添加剤量の５０～１００質量％であるのが好ましく、７０～１００質量％の範囲がより好ましく、７０～９８質量％が特に好ましい。

また、本発明の経口投与用医薬組成物には糖アルコール及び二糖類以外の賦形剤を添加してもよいが、有効成分の安定性の観点から、全賦形剤中の糖アルコールまたは二糖類の占める割合は、５０質量％以上が好ましく、７０質量％以上がより好ましく、９０質量％以上がより好ましく、１００質量％が特に好ましい。

[0019] また、本発明の経口用医薬組成物には、経口投与時の良好な崩壊性を確保するために、上記賦形剤に加えて崩壊剤を添加することができる。当該崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン、カルメロース、クロスポビドン、結晶セルロース等を挙げることができるが、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性の点から低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン又はカルメロースが好ましく、特に好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ又は部分アルファー化デンプンである。これらは１種又は２種以上組み合わせて使用しても良い。崩壊剤の含有量は、本発明経口用医薬組成物における薬物含有量の均一性と錠剤の崩壊性とを両立させる観点から、経口用医薬組成物全量中、好ましくは２～１６質量％であり、より好ましくは３～１３質量％、更に好ましくは３～１０質量％、特に好ましくは３～７質量％である。

[0020] 本発明の経口用医薬組成物には、本発明の効果を妨げない範囲で、一般に用いられる種々の添加剤をさらに含んでいても良い。添加剤としては、一般に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、前記糖類以外の賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、着香剤及び矯味剤等（金属塩を除く）を挙げることができる。

結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース及びポリビニルアルコール等を挙げることができる。滑沢剤としては硬化油、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができ、好ましくは硬化油又はステアリン酸であり、より好ましくはステアリン酸である。着色剤としては、食用黄色５号色素、食用青色２号色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄及び酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オレンジ及びレモン各種香料等を挙げることができる。矯味剤としては、ｌ－メントール、カンフル及びハッカ等が挙げられる。これらは、単独でまたは２種以上組み合わせて使用しても良い。

ここで結合剤の含有量は、全組成物中、０．００１～５質量％が好ましく、０．０１～３質量％がより好ましい。滑沢剤の含有量は、全組成物中、０．００１～３質量％が好ましく、０．０１～２質量％がより好ましい。

[0021] 本発明の経口用医薬組成物の形態としては、造粒物、圧縮成形物（例えば素錠）及び混合物等が挙げられる。

[0022] 本発明の経口用医薬組成物は、そのまま医薬製剤としてもよいが、さらにその表面にコーティングを施して、安定で服用しやすい経口用医薬製剤とすることができる。ここでコーティングには、フィルムコーティング、糖衣が含まれる。コーティング基剤としては、ヒプロメロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、白糖等が挙げられる。なお、ＦＴＤ及びＴＰＩを安定に含有する経口用医薬組成物をコーティングする際は、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性に実質的に影響を及ぼさない程度であればコーティング層に、金属塩を含むコーティング剤、可塑剤、着色剤、着香剤、矯味剤、滑沢剤等の添加剤が含まれていてもよい。可塑剤としては、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。着色剤としては、食用タール色素、食用タール色素レーキ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄及び酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オレンジ及びレモン各種香料等を挙げることができる。矯味剤としては、ｌ－メントール、カンフル及びハッカ等が挙げられ、単独でまたは２種以上組み合わせて使用して

も良い。更に、コーティング後であれば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸等の金属塩を含有する滑沢剤を表面に添加することは可能である。ここで、コーティング層の合計量は、全製剤中１～５質量％が好ましく、２～４質量％がより好ましい。

本発明の経口用医薬製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等が挙げられる。錠剤にはチュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤や口腔内で速やかに溶解または崩壊し、水なしでも服用できる組成物を含み、また用時溶解して用いる発泡錠も含む。顆粒剤、散剤及び細粒剤には、用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また、口腔内で速やかに溶解し、水なしで服用できる粉粒状物を含む。

[0023] 本発明の経口用医薬組成物及び医薬製剤は、公知の経口投与製剤の製造方法により製することができる。例えば、造粒方法としては、流動層造粒法、撹拌造粒法、転動流動造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法及び破砕造粒法等を用いて造粒物又は素錠を製造することができる。また、造粒原理の観点からは、大きくは乾式造粒法、湿式造粒法に分かれるが、ＦＴＤ及びＴＰＩの安定性の観点から、乾式造粒法が好ましい。

[0024] 本発明によれば、前記金属塩からなる添加剤を実質的に配合しないことにより、ＦＴＤ及びＴＰＩを有効成分とする経口用医薬組成物及び医薬製剤を製造した際に発生する可能性がある当該有効成分の類縁物質の生成増加を抑制することができる。ここで、当該類縁物質とは、ＦＴＤ、ＴＰＩ及び添加剤以外のものをいい、主に当該２つの有効成分の構造的類縁化合物のことを指す。具体的にはある一定条件下で本発明の経口用医薬組成物及び医薬製剤を保存した後、日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定したときに検出されるＦＴＤ、ＴＰＩ及び添加剤以外の物質である。

[0025] 本発明の態様及び好ましい実施態様を以下に示す。

[0026] ［１］α，α，α－トリフルオロチミジン（ＦＴＤ）及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリ

ミジンジオン塩酸塩（ＴＰＩ）を有効成分として含み、金属塩からなる添加剤を実質的に含有しない経口用医薬組成物。

［２］金属塩が、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩から選択される［１］記載の経口用医薬組成物。

［３］金属塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩から選択される［１］又は［２］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［４］金属塩の含有量が、ＦＴＤ　１質量部に対して０～０．１質量部、好ましくは０～０．０５質量部、より好ましくは０～０．０１質量部、さらに好ましくは０質量部である［１］～［３］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［５］金属塩からなる添加剤を実質的に含有せず、かつ賦形剤として糖アルコール又は二糖類を含有する［１］～［４］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［６］賦形剤として含有する糖アルコール又は二糖類が、乳糖、精製白糖、エリスリトール及びマンニトールから選ばれる１種又は２種以上、好ましくは乳糖、精製白糖及びマンニトールから選ばれる１種又は２種以上である［５］記載の経口用医薬組成物。

［７］糖アルコール又は二糖類の含有量が、ＦＴＤ　１質量部に対して３．６質量部以上、好ましくは３．６～５０質量部、より好ましくは３．７～２５質量部、さらに好ましくは３．７～１０質量部である［６］記載の経口用医薬組成物。

［８］更に、崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン及びクロスポビドンから選ばれる１種又は２種以上、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、コーンスターチ及び部分アルファー化デンプンから選ばれる１種又は２種以上、さらに好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ及び部分アルファー化デンプンから選ばれる

１種又は２種を含有する［１］～［７］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［９］崩壊剤の含有量が、組成物全量中、２～１６質量%、好ましくは３～１３質量%、より好ましくは３～１０質量%、特に好ましくは３～７質量%である［８］記載の経口用医薬組成物。

［10］更に、滑沢剤として、硬化油、ステアリン酸及びショ糖脂肪酸エステルから選ばれる１種又は２種以上、好ましくは硬化油及びステアリン酸を１種又は２種、より好ましくはステアリン酸を含有する［１］～［９］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［11］滑沢剤の含有量が、全組成物中、０．００１～３質量%、好ましくは０．０１～２質量%である［10］記載の経口用医薬組成物。

［12］ＦＴＤ及びＴＰＩをモル比１：０．５で含有する［１］～［11］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［13］ＦＴＤ及びＴＰＩを有効成分としてモル比１：０．５で含有し、金属塩からなる添加剤を実質的に含有せず、賦形剤として乳糖、精製白糖又はマンニトールから選ばれる１種又は２種以上（好ましくは乳糖）を含有し、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン及びカルメロースから選ばれる１種又は２種以上（好ましくはコーンスターチ及び部分アルファー化デンプンから選ばれる１種又は２種）を含有し、滑沢剤として硬化油及びステアリン酸を１種又は２種（好ましくはステアリン酸）含有する［１］～［12］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［14］製剤形態が、造粒物、圧縮成形物又は混合物である［１］～［13］のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

［15］［１］～［14］のいずれかに記載の経口用組成物をコーティングしてなる経口用医薬製剤。

実施例

［0027］ 以下に、実施例、比較例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する

が、本発明はこれらの実施例にのみに限定されるものではない。

[0028] 実施例１

ＦＴＤ　１ｇ、ＴＰＩ　０．４７１ｇ、乳糖水和物　３．７７９ｇ、カルメロース「ＮＳ－３００」（五徳薬品製）０．７５ｇ及びステアリン酸０．１５ｇを乳鉢中で充分混合後、１２３ｍｇを秤取し、φ７ｍｍ、Ｒ１０ｍｍの杵及び油圧プレス（理研精機製）を用い、１トンで圧縮成型して錠剤を得た（表１参照）。

[0029] 実施例２

カルメロースを添加しないこと以外は、実施例１と同様の方法に従って錠剤を得た。ただし、錠剤質量はＦＴＤ　２０ｍｇに相当する質量とするために１０８ｍｇとした（表１参照）。

[0030] 実施例３

カルメロースの代わりにコーンスターチ「コーンスターチW」（日本食品化工製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法に従って錠剤を得た（表１参照）。

[0031] 実施例４

カルメロースの代わりに部分アルファー化デンプン「ＰＣＳ（ＰＣ－１０）」（旭化成ケミカルズ製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法に従って錠剤を得た（表１参照）。

[0032] 比較例１

カルメロースの代わりにカルメロースカルシウム「Ｅ．Ｃ．Ｇ－５０５」（五徳薬品製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法に従って錠剤を得た（表１参照）。

[0033] 比較例２

カルメロースの代わりにクロスカルメロースナトリウム「Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ」（旭化成工業製）を用いた以外は、実施例１と同様の方法に従って錠剤を得た（表１参照）。

[0034] 試験例１

実施例１～４及び比較例１、２で得られた錠剤を４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．で４週間保存した。また比較のために５℃（気密容器）保存品も調製した。

生成した類縁物質量を日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定した。結果を表１に示す。なお、総類縁物質量とはＦＴＤ、ＴＰＩ及び添加剤以外のピークを類縁物質ピークとし、この面積から有効成分面積をもとに類縁物質量を算出した総和をいう。

[0035] [表1]

単位：質量部

		実施例				比較例	
		1	2	3	4	1	2
FTD		20	20	20	20	20	20
TPI		9.42	9.42	9.42	9.42	9.42	9.42
乳糖水和物		75.58	75.58	75.58	75.58	75.58	75.58
カルメロース		15	—	—	—	—	—
コーンスターチ		—	—	15	—	—	—
部分アルファー化デンプン		—	—	—	15	—	—
カルメロースカルシウム		—	—	—	—	15	—
クロスカルメロースナトリウム		—	—	—	—	—	15
ステアリン酸		3	3	3	3	3	3
総類縁物質量(%)	40℃／75%R.H.保存	0.404	0.286	0.669	0.688	1.194	2.529
	5℃保存	0.226	0.246	0.232	0.283	0.227	0.273

[0036] 表１の結果から明らかなように、金属塩からなる添加剤を含有しない実施例１～４は４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．の高湿度条件下に保存後であっても、５℃の冷所保存品と比較して総類縁物質の増加量は少なかった。これに対して、比較例では冷所保存品と比較して総類縁物質の顕著な増加を認めた。以上のことから、ＦＴＤ及びＴＰＩ含有製剤においては、添加剤として金属塩を含む処方では類縁物質の増加を招くことが示唆された。

[0037] 実施例５

ＦＴＤ　３０ｇ、ＴＰＩ　１４．１３ｇ、乳糖水和物　２７０．８７ｇ及びカルメロース４５ｇを撹拌混合造粒装置（装置名「バーチカルグラニュレ

ーター　ＶＧ－０５」、パウレック製）に仕込み、精製水／エタノール（１：１）混液を添加して造粒を行った。造粒品を流動層乾燥装置（装置名「フローコーター　ＭＩＮＩ」、フロイント産業製）を用いて乾燥後、目開き６００μｍの篩で篩過し、整粒品を得た。

この整粒品２．４ｇと滑沢剤としてステアリン酸（日本油脂製）０．６ｇをポリ袋中で混合後、１５０ｍｇを秤取し、φ７ｍｍ、Ｒ１０ｍｍの杵及び油圧プレスを用い、１トンで圧縮成型して錠剤を得た。

[0038] 実施例６

ステアリン酸を添加しないこと以外は、実施例５と同様の方法に従って錠剤を得た。ただし、錠剤質量はＦＴＤ　１０ｍｇに相当する質量とするために１２０ｍｇとした。

[0039] 実施例７

ステアリン酸の代わりに硬化ヒマシ油「ラブリワックスー１０１」（フロイント産業製）を用いた以外は、実施例５と同様の方法に従って錠剤を得た。

[0040] 比較例３

ステアリン酸の代わりにステアリン酸マグネシウム（太平化学産業製）を用いた以外は、実施例５と同様の方法に従って錠剤を得た。

[0041] 試験例２

試験例１に記載の方法に準じて、実施例５～７及び比較例３で得られた錠剤を６０℃／８０％Ｒ．Ｈ．で８日間保存した。生成した類縁物質量を日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定した。結果を表２に示す。

[0042]

[表2]

単位：質量部

	実施例			比較例
	5	6	7	3
FTD	10	10	10	10
TPI	4.71	4.71	4.71	4.71
乳糖水和物	90.29	90.29	90.29	90.29
カルメロース	15	15	15	15
ステアリン酸	30	—	—	—
硬化ヒマシ油	—	—	30	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	30
総類縁物質量(%) 60℃/80%R.H.保存	6.4	6.4	6.3	38.1

[0043] 表２の結果から明らかなように、滑沢剤を添加した場合においても、金属塩からなる滑沢剤を含有しない実施例５及び７は、６０℃／８０％Ｒ．Ｈ．といった非常に苛酷な高温高湿度条件下に保存後であっても、滑沢剤を含有しない実施例６と同様、総類縁物質の増加量は少なかった。対して、比較例３では顕著な総類縁物質の増加が認められた。

[0044] 以上の結果より、金属塩からなる添加剤を含有させないことにより、非常に苛酷な高温及び／または高湿度条件下でも高い安定性を有するＦＴＤ及びＴＰＩ含有製剤が得られることが判明した。

[0045] 実施例８

ＦＴＤ４００ｇ、ＴＰＩ１８８．４ｇ、乳糖水和物１５１１．６ｇ、カルメロース３００ｇ及びステアリン酸４０ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径１５ｍｍ、質量８００ｍｇの錠剤とした後、破砕機により破砕、造粒品を得た。更にこの造粒品１２２部に対しステアリン酸１部を添加、ポリ袋内で混合し、ロータリー打錠機を用いて径７ｍｍ、質量１２３ｍｇの素錠を得た（表３参照）。

[0046] 実施例９

ＦＴＤ１部とＴＰＩ０．４７１部の混合品１ｇ、乳糖水和物６ｇ及びカルメロース１ｇを乳鉢で混合し、この混合物を油圧プレスにより、質量２３５

．３６ｍｇの素錠を得た（表３参照）。

[0047] 実施例１０

ＦＴＤ１２００ｇ、ＴＰＩ５６５．２ｇ、乳糖水和物７２５８．８ｇ、部分アルファー化デンプン４８０ｇ及びステアリン酸９６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１２０ｍｇの素錠を得た（表３参照）。

[0048] 実施例１１

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物３７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン１００ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１２５ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0049] 実施例１２

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物３７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン２５ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１１０ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0050] 実施例１３

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物３７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン５０ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１１５ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0051] 実施例１４

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳糖水和物５２１．９ｇ、部分アルファー化デンプン７５ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１５０ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0052] 実施例１５

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ１００ｇ、ＴＰＩ４７．１ｇ、乳

糖水和物６７１．９ｇ、部分アルファー化デンプン７５ｇ及びステアリン酸６ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により径７ｍｍ、質量１５０ｍｇの素錠を得た（表４参照）。

[0053] [表3]

単位：質量部

	実施例		
	8	9	10
ＦＴＤ	1	1	1
ＴＰＩ	0.47	0.47	0.47
乳糖水和物	3.78	8.83	6.05
カルメロース	0.75	1.47	-
部分アルファー化デンプン	-		0.4
ステアリン酸	0.15	-	0.08
計	6.15	11.77	8

[0054] [表4]

単位：質量部

	実施例				
	11	12	13	14	15
ＦＴＤ	1	1	1	1	1
ＴＰＩ	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471
乳糖水和物	3.719	3.719	3.719	5.219	6.719
部分アルファー化デンプン	1	0.25	0.5	0.75	0.75
ステアリン酸	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
計	6.25	5.5	5.75	7.5	9

[0055] 実施例１６

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ５０ｇ、ＴＰＩ２３．５５ｇ、乳糖水和物２２６．４５ｇ及びステアリン酸３ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により、質量１２１．２ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0056] 実施例１７

実施例１０に記載の方法に準じ、ＦＴＤ５０ｇ、ＴＰＩ２３．５５ｇ、乳糖水和物２１１．４５ｇ、崩壊剤（コーンスターチ、部分アルファー化デンプンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのいずれか）１５ｇ及びステアリン酸３ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により、質量１２１．２ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0057] 実施例１８

実施例１７に記載の方法に準じ、ＦＴＤ５０ｇ、ＴＰＩ２３．５５ｇ、乳糖水和物１９６．４５ｇ、崩壊剤（コーンスターチ、部分アルファー化デンプンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのいずれか）３０ｇ及びステアリン酸３ｇをポリ袋内で混合し、この混合物をロータリー打錠機により、質量１２１．２ｍｇの素錠を得た（表５参照）。

[0058] 試験例３

試験例１に記載の方法に準じて、実施例１６、１７及び１８で得られた錠剤を４０℃／７５％Ｒ．Ｈ．開放にて２週間保管し、総類縁物質量を測定した（表５参照）。

結果、いずれの錠剤においても著しい類縁物質増加は認められなかった。

[0059] [表5]

単位：質量部

	実施例						
	16	17			18		
ＦＴＤ	1	1	1	1	1	1	1
ＴＰＩ	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471
乳糖水和物	4.529	4.229	4.229	4.229	3.929	3.929	3.929
コーンスターチ	-	0.3	-	-	0.6	-	-
部分アルファー化デンプン	-	-	0.3	-	-	0.6	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	0.3	-	-	0.6
ステアリン酸	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
計	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06
総類縁物質量(%)	0.188	0.2	0.266	0.332	0.282	0.334	0.391

請求の範囲

[請求項1] α，α，αートリフルオロチミジン及び５ークロロー６ー（２ーイミノピロリジンー１ーイル）メチルー２，４（１Ｈ，３Ｈ）ーピリミジンジオン塩酸塩を有効成分として含み、金属塩からなる添加剤を実質的に含有しない経口用医薬組成物。

[請求項2] 金属塩が、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩から選択される請求項１記載の経口用医薬組成物。

[請求項3] 金属塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩から選択される請求項１または２に記載の経口用医薬組成物。

[請求項4] 金属塩の含有量が、α，α，αートリフルオロチミジン１質量部に対して０～０．１質量部である請求項１～３のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項5] 金属塩からなる添加剤を実質的に含有せず、かつ賦形剤として糖アルコール又は二糖類を含有する請求項１～４のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項6] 賦形剤として含有する糖アルコール又は二糖類が、乳糖、精製白糖、エリスリトール及びマンニトールから選ばれる１種又は２種以上である請求項５記載の経口用医薬組成物。

[請求項7] 糖アルコール又は二糖類の含有量が、α，α，αートリフルオロチミジン１質量部に対して３．６質量部以上である請求項６記載の経口用医薬組成物。

[請求項8] 更に、崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ、部分アルファー化デンプン、カルメロース及びクロスポビドンから選ばれる１種又は２種以上を含有する請求項１～７のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項9] 崩壊剤の含有量が、組成物全量中、２～１６質量％である請求項８記載の経口用医薬組成物。

[請求項10] 更に、滑沢剤として、硬化油、ステアリン酸及びショ糖脂肪酸エス

テルから選ばれる１種又は２種以上を含有する請求項１～９のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項11] 滑沢剤の含有量が、全組成物中、０．００１～３質量％である請求項１０記載の経口用医薬組成物。

[請求項12] α，α，α－トリフルオロチミジン及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩をモル比１：０．５で含有する請求項１～１１のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項13] α，α，α－トリフルオロチミジン及び５－クロロ－６－（２－イミノピロリジン－１－イル）メチル－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン塩酸塩を有効成分としてモル比１：０．５で含有し、金属塩からなる添加剤を実質的に含有せず、賦形剤として乳糖、精製白糖又はマンニトールから選ばれる１種又は２種以上を含有し、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ、部分アルファ－化デンプン及びカルメロースから選ばれる１種又は２種以上を含有し、滑沢剤として硬化油及びステアリン酸を１種又は２種含有する請求項１～１２のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項14] 製剤形態が、造粒物、圧縮成形物又は混合物である請求項１～１３のいずれかに記載の経口用医薬組成物。

[請求項15] 請求項１～１４のいずれかに記載の経口用組成物をコーティングしてなる経口用医薬製剤。