

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5491040号
(P5491040)

(45) 発行日 平成26年5月14日(2014.5.14)

(24) 登録日 平成26年3月7日(2014.3.7)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/7034 (2006.01)		A 6 1 K 31/7034
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/04 (2006.01)		A 6 1 K 47/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10

請求項の数 3 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2009-33818 (P2009-33818)	(73) 特許権者	000209049 沢井製薬株式会社
(22) 出願日	平成21年2月17日(2009.2.17)		大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(65) 公開番号	特開2009-227658 (P2009-227658A)	(72) 発明者	藤原 奈穂子
(43) 公開日	平成21年10月8日(2009.10.8)		大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
審査請求日	平成24年1月13日(2012.1.13)		沢井製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2008-46912 (P2008-46912)	(72) 発明者	野沢 健児
(32) 優先日	平成20年2月27日(2008.2.27)		大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	中谷 匡利
			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	岡村 康史
			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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アカルボースを含有する錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素およびこれらの混合物から選択される比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの混合物にアカルボースを吸着させた組成物を含有することを特徴とする錠剤であって、ここで多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの配合比が、重量比で1:0.1~1:2.0である錠剤。

【請求項2】

比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上をアカルボース1質量部に対して、0.1~1質量部の割合で含有する請求項1に記載の錠剤。

【請求項3】

比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上と無水リン酸水素カルシウムの混合物をアカルボース1質量部に対して、0.3~2質量部の割合で含有する請求項1~2のいずれかに記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、食後過血糖改善剤であるアカルボースを含有する錠剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

アカルボースは腸管内において炭水化物の消化・吸収に関与する - アミラーゼ及び - グルコシダーゼ（スクラーゼ，マルターゼ等）の活性を阻害することにより食後の血糖上昇を抑制する作用を有しており、食後過血糖を改善する目的で用いられている。

【0003】

アカルボース原薬は吸湿性が強いことが知られており、吸湿すると含量低下、変色を起こし取扱いが大変困難であった。そこで、特開昭58-46013号公報では、アカルボースなどのグリコシド水解酵素抑制剤に澱粉並びにステアリン酸マグネシウム等を配合し、水分含有量が調製物の6重量%以下とした薬剤調製物とすることによりアカルボースの分解を防止し、保存安定性を改善することが開示されている。

【0004】

しかしながら、上記調製物と同様の処方構成を有する錠剤を20、相対湿度75%及び30、相対湿度90%の条件下で4週間保存したところ、成分含量に変化はないものの、錠剤の変色が認められたことが報告されている（医学と薬学32(3)597-601, 1994）。

【0005】

このため、アカルボースを含有する錠剤は、大気中の水分との接触を極力回避しなければならず、保管の際には、医療現場だけでなく、患者にも吸湿に注意するよう指導を行う必要があった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開昭58-46013号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】医学と薬学32(3)597-601, 1994

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討した結果、アカルボースを特定の吸着剤に吸着することにより、上記目的を達成し得ることを見出した。

【0009】

すなわち、本発明は(1)比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上にアカルボースを吸着させた組成物を含有することを特徴とする錠剤、(2)比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上と無水リン酸水素カルシウムの混合物にアカルボースを吸着させた組成物を含有することを特徴とする錠剤、(3)比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤がメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素およびこれらの混合物から選択される(1)、(2)記載の錠剤、(4)比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上をアカルボース1質量部に対して、0.1~1質量部の割合で含有する(1)~(3)のいずれかに記載の錠剤、(5)比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上と無水リン酸水素カルシウムの配合比が、重量比で1:0.1~1:20である(2)~(4)記載の錠剤、(6)比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上と無水リン酸水素カルシウムの混合物をアカルボース1質量部に対して、0.3~2質量部の割合で含有する(2)~(5)のいずれかに記載の錠剤に関する。

【発明の効果】

【0010】

比表面積が50m²/g以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上にアカルボースを吸着させた組成物を含有する本発明の錠剤は、製造中におけるケーキングを防止し、さらに高湿度条件下でも錠剤の変色、相互付着、容器への付着が改善され安定である。そのた

10

20

30

40

50

め、保管時に格別の配慮をする必要もない。

【0011】

さらに、比表面積が $50\text{ m}^2/\text{g}$ 以上である多孔性吸着剤の1種又は2種以上と無水リン酸水素カルシウムの混合物にアカルボースを吸着させた組成物を含有する錠剤は、前記混合物中の各成分の混合割合を調節することにより所望の錠剤硬度を得ることができる。このため、分割錠や口腔内崩壊錠などに応用することも可能になる。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下、本発明の実施形態について説明する。

【0013】

本発明において使用するアカルボースは、公知の方法に従って製造したものを使用してもよい。

【0014】

本発明の錠剤中におけるアカルボースの含有量は、錠剤中 $10\sim 60$ 重量%、好ましくは $20\sim 50$ 重量%で調製するのがよい。また、本発明の錠剤を食後過血糖改善剤として用いる場合、成人の1日量として、好ましくは $150\text{ mg}\sim 300\text{ mg}$ になるようにアカルボースを配合するのがよい。

【0015】

本発明において使用する多孔性吸着剤は、比表面積が $50\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、好ましくは $100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、より好ましくは $193\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、平均粒子径が $0.1\sim 300\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $0.5\sim 250\text{ }\mu\text{m}$ 、pHが $5.0\sim 9.0$ 、好ましくは $6.0\sim 8.0$ の範囲のものであり、上記範囲内に含まれる多孔性吸着剤を1種または2種以上混合してもよい。ここで、比表面積が $50\text{ m}^2/\text{g}$ 未満の多孔性吸着剤を用いた場合、服用するのに支障がない程の大きさに錠剤を製造しようとする、アカルボースの吸着が不十分となり、目的の錠剤を得ることができない。また多孔性吸着剤の4%スラリーpHが 9.0 より大きいグレードを使用した場合には、アカルボースが分解する可能性があるため好ましくない。上記多孔性吸着剤の平均粒子径はレーザー回折式粒度分布計又はコールターカウンター法により測定した値であり、比表面積は窒素ガスを用いたBET法により測定した値である。

【0016】

上記多孔性吸着剤は、医薬上許容される物質であれば特に限定されないが、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素等が挙げられ、これらは、1種または2種以上混合してもよい。

【0017】

さらに、本発明は上記多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの混合物にアカルボースを吸着させることによっても湿度に対する安定性を改善することができ、その場合は各成分の混合割合を調節することにより所望の錠剤硬度を得ることができる。

【0018】

また本発明は上記多孔性吸着剤又は上記混合物に他の任意の吸着剤を加えることもできる。ここで他の任意の吸着剤とは、医薬上許容される物質であれば特に限定されないが、具体例として結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化アルミニウム、炭酸マグネシウム、デキストリン、二酸化ケイ素等が挙げられる。

【0019】

本発明において使用する多孔性吸着剤は、アカルボース1質量部に対して、 $0.1\sim 1$ 質量部、好ましくは $0.2\sim 0.8$ 質量部の割合で添加される。ここで、添加量が 0.1 質量部未満であると、湿度に対する安定性が改善されない傾向があり好ましくない。

【0020】

本発明において使用する多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの配合比は、重量比で、 $1:0.1\sim 1:20$ 、好ましくは $1:1\sim 1:5$ である。上記の比率の範囲内であれば、湿度に対する安定性を改善させ、錠剤硬度を調整することができる。この混合物は

10

20

30

40

50

アカルボース 1 質量部に対して 0.3 ~ 2 質量部、好ましくは 0.4 ~ 1 質量部の割合で添加される。ここで、添加量が 0.3 質量部未満であると、湿度に対する安定性が改善されない傾向があり好ましくない。

【0021】

アカルボースを多孔性吸着剤に吸着させる方法は特に限定されず、慣用の方法によって行うことができる。例えば、流動層造粒機を用いて噴霧・吸着させる方法、練合することで吸着させる方法等が挙げられる。

【0022】

流動層造粒機を用いて噴霧・吸着させる方法としては、例えば、流動層造粒機 (FL-MINI) に多孔性吸着剤を入れ、流動層造粒機下部から空気を送入し、多孔性吸着剤を浮遊させて流動状態を保ち、これにアカルボースを溶解した溶液をスプレーノズルにより噴霧し、吸着させ、流動層造粒機内で乾燥することにより目的の組成物を得る方法が挙げられる。噴霧・吸着させる時の流動空気の温度は、特に限定されないが、通常 50 ~ 80 であり、好ましくは 60 ~ 70 である。乾燥する時の温度は、特に限定されないが、60 ~ 70 で乾燥するのが好ましい。また、この方法で用いられる溶媒は、アカルボースを溶解し、多孔性吸着剤を溶解しないものであれば特に限定されないが、水、エタノール又はこれらの 1 種または 2 種以上の混合溶媒が好ましい。

【0023】

練合することで吸着させる方法としては、例えば、ハイスピードミキサー (LFS-GS-2J)、品川ミキサー (5DM-r) 等の通常使用される装置に多孔性吸着剤を入れ、これにアカルボースを溶解した溶液を添加し、これらを練合・吸着することにより目的の組成物を得る方法が挙げられる。この方法で用いられる溶媒は、アカルボースを溶解し、多孔性吸着剤を溶解しないものであれば特に限定されないが、水、エタノール又はこれらの 1 種または 2 種以上の混合溶媒が好ましい。また、溶媒の除去は通常の乾燥手段でよく、例えば棚式乾燥機 (40C)、流動層乾燥機 (MP-01) 等が挙げられる。乾燥する時の温度は、特に限定されないが、60 ~ 70 で乾燥するのが好ましい。

【0024】

本発明の錠剤は、上記の方法で製造した組成物を慣用の方法により打錠して行うことができる。例えば、上記の方法で製造した組成物を単発打錠機 (菊水製作所製)、ロータリー打錠機 (VIRGO-512) 等の通常使用される装置で打錠することにより目的の錠剤を得る方法が挙げられる。この場合の錠剤の打錠圧は、錠剤の製造に際して支障のない程度であれば特に限定されないが、650 ~ 2200 kg/cm²、好ましくは 1300 ~ 1800 kg/cm²であるのがよい。

【0025】

本発明の錠剤は服用に際して支障のない大きさであることが好ましく、錠剤の重量は 90 ~ 500 mg、好ましくは 120 ~ 300 mg であるのがよく、大きさは直径 5 ~ 12 mm、好ましくは 6 ~ 10 mm、その厚さは 3.0 ~ 4.5 mm、好ましくは 3.1 ~ 4.2 mm であるのがよい。また、本発明の錠剤の硬度は、錠剤の取扱い、錠剤の崩壊性に支障のない程度であることが好ましく、35 ~ 300 N、好ましくは 40 ~ 150 N であるのがよい。

【0026】

本発明の錠剤は、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶解補助剤などを含有することができる。例えば、トウモロコシデンブンのデンプン類、乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の賦形剤；ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、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、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、プルラン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン等の結合剤；カルメロースナトリウ

10

20

30

40

50

ム、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、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルメロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、シヨ糖脂肪酸エステル、硬化油等の滑沢剤；グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等の溶解補助剤；その他、香料、色素および矯味剤等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

以下に本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

10

【実施例】

【 0 0 2 8 】

〔実施例 1 ~ 6 : アカルボースを本発明で使用する多孔性吸着剤、又はその多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの混合物に吸着させて錠剤化する場合〕

表 1 に示す処方に基づき、以下の方法で錠剤を製造した。

【 0 0 2 9 】

(1) 表 1 に示す処方、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム〔ノイシリンUS 2 (比表面積 : 3 0 0 m² / g) : 富士化学株式会社〕、軽質無水ケイ酸〔アドソリダー 1 0 1 (比表面積 : 3 0 0 m² / g) : フロイント産業株式会社〕、含水二酸化ケイ素〔カープレックス # 6 7 (比表面積 : 4 2 9 m² / g)、カープレックス # 8 0 (比表面積 : 1 9 3 m² / g) : 塩野義製薬株式会社〕、無水リン酸水素カルシウム〔フジカリン (比表面積 : 4 0 m² / g) : 富士化学株式会社〕を乳鉢で混合する。

20

(2) アカルボースを精製水に溶解し、上記 (1) と練合し、吸着させる。

(3) 上記 (2) の吸着末をミニジェットオープンを用いて、6 0 で乾燥する。

(4) 乾燥後、整粒 (2 2 号篩) し、結晶セルロース、カルメロースカルシウムを加え、ビニール袋内で混合する。

(5) 上記 (4) に軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、直径 7 mm、R 面の杵を用いて単発打錠機 (菊水製作所製) で打錠し、重量 1 3 5 m g、厚さ 3 . 2 m m の錠剤を得る。

30

【 0 0 3 0 】

〔比較例 1 ~ 3 : アカルボースを吸着剤に吸着せずに錠剤化する場合〕

表 2 に示す処方に基づき、以下の方法で錠剤を製造した。

【 0 0 3 1 】

(1) 表 2 に示す処方、アカルボース、トウモロコシデンプン (比表面積 : 0 . 4 m² / g)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリンUS 2 : 富士化学株式会社)、無水リン酸水素カルシウム (フジカリン : 富士化学株式会社)、結晶セルロース (比表面積 : 1 . 1 m² / g) をビニール袋内で混合する。

(2) さらに、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、直径 7 mm、R 面の杵を用いて単発打錠機 (菊水製作所製) で打錠し、重量 1 3 5 m g、厚さ 3 . 2 m m の錠剤を得る。

40

【 0 0 3 2 】

〔比較例 4 : アカルボースを無水リン酸水素カルシウムに吸着〕

表 2 に示す処方に基づき、以下の方法で錠剤を製造した。

【 0 0 3 3 】

表 2 に示す処方、アカルボースを精製水に溶解し、それを無水リン酸水素カルシウム〔フジカリン (比表面積 : 4 0 m² / g) : 富士化学株式会社〕と練合し、吸着させたが、造粒物がケーキングを起こしたため、これ以上製造できなかった。

【 0 0 3 4 】

【表 1】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
アカルボース	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
精製水	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
ノisinリンUS2	44.2mg	-	-	-	13.5mg	22.1mg
アドソリダー101	-	44.2mg	-	-	-	-
カープレックス #67	-	-	44.2mg	-	-	-
カープレックス #80	-	-	-	44.2mg	-	-
フジカリン	-	-	-	-	30.7mg	22.1mg
結晶セルロース	33mg	33mg	33mg	33mg	33mg	33mg
カルメロースカルシウム	7mg	7mg	7mg	7mg	7mg	7mg
軽質無水ケイ酸	0.3mg	0.3mg	0.3mg	0.3mg	0.3mg	0.3mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg
合計	135mg	135mg	135mg	135mg	135mg	135mg

10

【0035】

【表 2】

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
アカルボース	50mg	50mg	50mg	50mg
精製水	-	-	-	50mg
トウモロコシデンプン	44.2mg	-	-	-
ノisinリンUS2	-	44.2mg	22.1mg	-
フジカリン	-	-	22.1mg	77.2mg
結晶セルロース	40mg	40mg	40mg	-
カルメロースカルシウム	-	-	-	7mg
軽質無水ケイ酸	0.3mg	0.3mg	0.3mg	0.3mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg
合計	135mg	135mg	135mg	135mg

20

【0036】

〔試験例 1〕

実施例 1 ~ 6 で得られた錠剤と比較例 1 ~ 3 で得られた錠剤を、温度 25 °C、相対湿度 75 % の条件下で 1 週間又は 2 週間無包装の状態に放置し、錠剤の色調、容器への付着について観測した。錠剤の色調は分光式色差計 (SE-2000) を用いて測定し、容器への付着については、目視により観察した。

30

【0037】

表 1、表 2 の配合比率で得られた錠剤の色調、容器への付着の観測結果を表 3 に示した。表中の記号については、JIS 規格において離間比較ではほとんど気づかない色差で、一般的には同じ色だと思われるレベルである A 級許容差に適合するもの若しくはそれ以上のものについては、適合しないものについては x、を記載した。

【0038】

【表 3】

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2	比較例3
色調	1週間後	○	○	○	○	○	○	x	x	x
	2週間後	○	○	○	○	○	○	-	-	-
付着	1週間後	付着なし	付着なし	付着なし	付着なし	付着なし	付着なし	容器へ付着	容器へ付着	容器へ付着
	2週間後	付着なし	付着なし	付着なし	付着なし	付着なし	付着なし	-	-	-

40

実施例 1 ~ 6 については、湿度条件下、2 週間後まで測定を行ったが、比較例 1 ~ 3 については 1 週間で既に色調変化、容器への付着がみられたので、そこで試験を終了した。

【0039】

表 3 に示すとおり、本発明で使用する多孔性吸着剤、又はその多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの混合物にアカルボースを吸着させた実施例 1 ~ 6 は、吸着させていない比較例 1 ~ 3 に比べ錠剤の色調変化が改善されており、容器への付着もないことが認められた。また、比表面積が 40 m²/g である無水リン酸水素カルシウムにアカルボース

50

を吸着させる比較例 4 については、服用するのに支障がない大きさの錠剤を製造すると、吸着が不十分となり、ケーキングを起こし製造することができなかつた。この結果より、本発明のアルボース含有錠剤は、高湿度条件下において製剤の安定性が優れていることが確認された。

【 0 0 4 0 】

〔 試験例 2 〕

実施例 1 ~ 6 で得られた錠剤について、S H L E U N I G E R 硬度計を用いて錠剤硬度の測定を行った。

【 0 0 4 1 】

実施例 1 ~ 6 で得られた錠剤の硬度測定結果を表 4 に示した。

10

【 0 0 4 2 】

【 表 4 】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
硬度	294N	250N	232N	263N	89N	106N

【 0 0 4 3 】

いずれの錠剤も、取り扱い上問題のない錠剤硬度を有するが、実施例 5 ~ 6 の様に、本発明で使用する多孔性吸着剤と無水リン酸水素カルシウムの混合物にアルボースを吸着させた場合、その混合比を調節することにより、所望の錠剤硬度を得ることができた。

フロントページの続き

審査官 加藤 文彦

- (56)参考文献 特開平08-012569(JP,A)
特開昭61-186313(JP,A)
特開平09-169639(JP,A)
特公昭40-004948(JP,B1)
特表2005-508301(JP,A)
特開2000-044462(JP,A)
月刊医学と薬学,1994年,32巻3号,p.597-601
改訂 医薬品添加物ハンドブック,2007年,p.960-963

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/7034

A61K 9/20

A61K 47/04

A61P 3/10

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)