

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5511663号
(P5511663)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20

請求項の数 5 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2010-518908 (P2010-518908)	(73) 特許権者	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
(86) (22) 出願日	平成21年6月29日(2009.6.29)	(74) 代理人	100157934 弁理士 森田 隼明
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/002981	(72) 発明者	柳 敏宏 日本国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
(87) 国際公開番号	W02010/001574	(72) 発明者	岩倉 由隆 日本国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
(87) 国際公開日	平成22年1月7日(2010.1.7)	(72) 発明者	寒川 久也 日本国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
審査請求日	平成24年3月28日(2012.3.28)		
(31) 優先権主張番号	特願2008-172828 (P2008-172828)		
(32) 優先日	平成20年7月1日(2008.7.1)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) タムスロシン塩酸塩(a)、微結晶セルロース(b)及び水を、水の量が、(a)成分及び(b)成分の混合物100重量部に対して70~110重量部となるように水を加えて、(a)成分及び(b)成分の混合物中に水が均一に浸透するまで、周速1.0~4.0 m/sに設定した攪拌造粒機を用いて、混合攪拌する工程、

(2) 工程(1)で得られた混合物を、周速5.5~9.0 m/sに設定した攪拌造粒機を用いて造粒する工程、並びに

(3) 工程(2)で得られた造粒物を乾燥する工程を含む、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法。

10

【請求項2】

工程(1)において、タムスロシン塩酸塩(a)及び微結晶セルロース(b)をドライブレンドした後に、水を添加し、混合攪拌する請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

得られた球形微粒子全量の内、粒子径が75 μm以上250 μm未満であるものが、80重量%以上である請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】

得られた球形微粒子全量の内、粒子径が106 μm以上150 μm未満であるものが、50重量%以上である請求項1乃至3のいずれかに記載の製造方法。

【請求項5】

20

得られた球形微粒子のタムスロシン塩酸塩 (a) 含有量が、30重量%以下である請求項1乃至4のいずれかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法、及び該方法で得られた球形微粒子にコーティングを施した、口腔内崩壊錠に用いられる被覆微粒子に関する。

【背景技術】

【0002】

薬効の持続性向上、副作用防止、胃酸による薬物分解の防止等の種々の目的のために、薬剤を制御放出する製剤が開発されてきた。また、経口用の制御放出製剤は、通常、錠剤やカプセル剤として製剤化されていることが多い。一方、近年、高齢の患者、嚥下機能の低下した患者、又は水分摂取を制限されている患者のコンプライアンス向上のため、より服用しやすい製剤として、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠のニーズが高まってきている。

【0003】

例えば、泌尿器疾患薬であるタムスロシン塩酸塩は、服用後に生体内で迅速に吸収されるため、起立性低血圧などの副作用を懸念して当初は持続放出性カプセルとして開発されたが、現在では徐放性の口腔内崩壊錠が開発され、市販されている。

【0004】

タムスロシン塩酸塩のように製剤からの放出を制御する必要のある薬物を口腔内崩壊錠化する場合は、制御放出性を付加した薬物含有微粒子を予め製造し、それら微粒子を錠剤中に分散させることになる。服用時のざらつき感を抑制する観点から、制御放出性薬物含有微粒子の粒子径を可能な限り小さくすることが望ましく、一般的に平均粒子径350～400μm程度が上限とされている。

【0005】

一般に、制御放出性製剤の製造法としては、薬物を含有する錠剤、顆粒等の製剤上に、徐放性皮膜及び/又は腸溶性皮膜をコーティングするという手法が、操作が簡便で薬物放出特性の調節も容易なため、種々の薬剤に広く応用されている。

【0006】

しかしながら、口腔内崩壊錠用粒子にこのようなコーティングを施す場合、コーティング終了後の粒子ですら平均粒子径400μm未満と非常に小さいことが要求されるため、高品質の皮膜層を効率良くコーティングするためには、まず、できるだけ真球に近い形状を有し、粒度が揃った平均粒子径250μm未満の薬物含有微粒子を製造する必要がある。

【0007】

従来、薬物含有微粒子の製造法としては、例えば、以下の技術が知られている。

【0008】

特許文献1(特開昭62-9号公報)は、タムスロシン塩酸塩に、微結晶セルロースおよび溶出制御剤を加えて造粒して、薬物含有粒子を得る技術を開示している。この薬物含有粒子は、タムスロシン塩酸塩の持続放出性カプセルに適用されている。しかし、この粒子の粒度範囲は、100～1500μmであり、1000μm超の大粒子が多数含まれているため、口腔内崩壊錠へ適用することは困難である。

【0009】

特許文献2(特開平7-165568号公報)は、有効成分のイデベノンと結晶セルロース等を含む混合物を練合し、押出造粒機で造粒後、マルメライザーで整球して、薬物含有粒子を得る方法を開示しているが、この方法では60メッシュ通過分(すなわち250μm未満の粒子)が殆ど得られない。これはマルメライザーが、500μm未満の微粒子の作製には適さない性質であることから容易に推測されうる。

【0010】

10

20

30

40

50

特許文献3(特開平6-56700号公報)は、主薬と結晶セルロースを攪拌造粒することにより得られる細粒用コーティング核を開示している。しかし、本文献で得られているコーティング核は、75~500 μm の範囲における粒度分布がブロードであり、平均粒子径350~400 μm 程度を上限とする口腔内崩壊錠用の被覆微粒子を得る場合に、薬剤放出性の再現性が良いコーティングをできないおそれがある。

【0011】

特許文献4(特表2000-504309号公報)は、薬剤と賦形剤の混合物を高速攪拌造粒する方法を開示しているが、粒子径が500 μm 以上と大きく口腔内崩壊錠に適用するのは到底困難である。

【0012】

以上の通り、口腔内崩壊錠に適した、コーティング後も十分小さい粒子径であり、さらに粒子径の揃った真球に近い形状の薬物含有微粒子を得る技術は未だ確立されておらず、そのような球形微粒子を簡便に得る方法が求められている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】特開昭62-9号公報

【特許文献2】特開平7-165568号公報

【特許文献3】特開平6-56700号公報

【特許文献4】特表2000-504309号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、口腔内崩壊錠に好適な、粒度分布の狭い、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法を提供することにある。

【0015】

本発明の他の目的は、上記方法によって得られる球形微粒子、該球形微粒子にコーティングを施すことにより得られる被覆微粒子、及び該被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究した。その結果、驚くべきことに、タムスロシン塩酸塩、微結晶セルロース及び水を、タムスロシン塩酸塩及び微結晶セルロースの混合物中に水が均一に浸透するまで攪拌した後、周速を特定範囲に設定した攪拌造粒機を用いて造粒することにより、粒度分布の狭い球形微粒子が得られることを発見し、これに基づいて更に検討した結果、本願発明を完成するに至った。

【0017】

本発明は、以下に示す、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法、これによって得られる球形微粒子、該球形微粒子にコーティングを施すことにより得られる被覆微粒子、及び該被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠を提供するものである。

【0018】

1.(1)タムスロシン塩酸塩(a)、微結晶セルロース(b)及び水を、(a)成分及び(b)成分の混合物中に水が均一に浸透するまで、混合攪拌する工程、
(2)工程(1)で得られた混合物を、周速5.5~9.0m/sに設定した攪拌造粒機を用いて造粒する工程、並びに
(3)工程(2)で得られた造粒物を乾燥する工程
を含む、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法。

【0019】

2.工程(1)において、タムスロシン塩酸塩(a)及び微結晶セルロース(b)をドライブレンドした後に、水を添加し、混合攪拌する上記項1に記載の製造方法。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

3. 工程(1)の混合攪拌を、周速 1.0 ~ 4.0 m / s に設定した攪拌造粒機を用いて行う上記項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【 0 0 2 1 】

4. 工程(1)で加える水の量が、(a) 成分及び (b) 成分の混合物 100 重量部に対して 70 ~ 110 重量部である上記項 1 乃至 3 に記載の製造方法。

【 0 0 2 2 】

5. 得られた球形微粒子全量の内、粒子径が 75 μ m 以上 250 μ m 未満であるものが、80 重量% 以上である上記項 1 乃至 4 に記載の製造方法。

【 0 0 2 3 】

6. 得られた球形微粒子全量の内、粒子径が 106 μ m 以上 150 μ m 未満であるものが、50 重量% 以上である上記項 1 乃至 5 に記載の製造方法。

【 0 0 2 4 】

7. 得られた球形微粒子のタムスロシン塩酸塩 (a) 含有量が、30 重量% 以下である上記項 1 乃至 6 に記載の製造方法。

【 0 0 2 5 】

8. 上記項 1 乃至 7 に記載の方法で得られたタムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子。

【 0 0 2 6 】

9. 上記項 8 に記載の球形微粒子にコーティングを施した被覆微粒子。

【 0 0 2 7 】

10. コーティングが、徐放性コーティング及び / 又は腸溶性コーティングである上記項 9 に記載の被覆微粒子。

【 0 0 2 8 】

11. 上記項 9 又は 10 に記載の被覆微粒子を含む口腔内崩壊錠。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 9 】

本発明によれば、次の様な効果が得られる。

【 0 0 3 0 】

(1) 本発明方法によれば、口腔内崩壊錠に好適な、粒度分布の狭い、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子を得ることができる。

【 0 0 3 1 】

(2) 本発明方法で得られたタムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子は、真球に近い形状を有し、粒度分布が狭いため、徐放性、腸溶性などを目的としたコーティングを施すのに好適である。

【 0 0 3 2 】

(3) 本発明方法で得られた球形微粒子にコーティングを施すことにより、口腔内崩壊錠に好適な被覆微粒子を製造することができる。この被覆微粒子の粒子径は、十分小さいため、これを用いて、服用時のざらつき感が抑えられた口腔内崩壊錠を製造することができる。

【 0 0 3 3 】

(4) さらに、この球形微粒子は、製剤中に含まれるタムスロシン塩酸塩が微量であるにも拘わらず、良好な含量均一性を担保できる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 4 】

【 図 1 】 試験例 1 の (A) で得られた微粒子の顕微鏡写真 (倍率 : 175 倍) の一例である。

【 図 2 】 試験例 1 の (B) で得られた微粒子の顕微鏡写真 (倍率 : 175 倍) の一例である。

【 図 3 】 試験例 1 の (C) で得られた微粒子の顕微鏡写真 (倍率 : 175 倍) の一例であ

10

20

30

40

50

る。

【図4】試験例1の(D)で得られた微粒子の顕微鏡写真(倍率:175倍)の一例である。

【図5】試験例1の(E)で得られた微粒子の顕微鏡写真(倍率:50倍)の一例である。

【図6】試験例1の(A)~(E)で得られた各微粒子の粒度分布を示したグラフである。

【図7】試験例2で得られた球形微粒子の粒度分布を示したグラフである。

【図8】実施例1で得られたタムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の粒度分布を示したグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0035】

タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法

本発明のタムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子の製造方法は、タムスロシン塩酸塩(a)、微結晶セルロース(b)及び水を、混合攪拌する工程(1)、工程(1)で得られた混合物を、造粒する工程(2)、並びに工程(2)で得られた造粒物を乾燥する工程(3)を含む。

【0036】

工程(1)

タムスロシン塩酸塩(a)、微結晶セルロース(b)及び水を、(a)成分及び(b)成分の混合物中に水が均一に浸透するまで、混合攪拌する工程である。

20

【0037】

タムスロシン塩酸塩(a)は、本発明微粒子を含む口腔内崩壊錠の有効成分であり、尿道及び前立腺の α_1 受容体を遮断することにより、前立腺部尿道内圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する作用を有する。タムスロシン塩酸塩(a)は、化学名が5-{(2R)-2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル}-2-メトキシベンゼンスルホンアミドモノヒドロクロライドで、白色の結晶である。タムスロシン塩酸塩(a)には、付加的にその他の薬剤を併用することも可能である。

【0038】

タムスロシン塩酸塩(a)の含有量は、得られる球形微粒子中、通常、30重量%以下程度であるのが好ましく、0.001~10重量%程度であるのがより好ましい。

30

【0039】

微結晶セルロース(b)は、白色粉末状の物質で、本発明で得られる球形微粒子の賦形剤として用いられる。微結晶セルロース(b)としては、粒度が、得られる球形微粒子の粒子径より小さいもの、例えば平均粒子径10~80 μ m程度のもので、かさ密度が0.20~0.40g/cm³程度のものであるのが好ましい。微結晶セルロース(b)としては、例えば、旭化成ケミカルズ(株)製の「セオラス(登録商標)」の「PH-101」、「PH-101D」、「PH-F20JP」等を用いることができる。これらの内、「PH-101」が好適である。

【0040】

製剤学的に影響を及ぼさない範囲で、微結晶セルロース(b)以外の賦形剤を併用してもよい。このような賦形剤としては、例えば、トウモロコシデンプンなどのデンプン類；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、無水リン酸水素カルシウム、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が挙げられるが、これらのうち、水分吸収が少なく、他剤との反応性が低いものが望ましい。

40

【0041】

また、工程(1)で添加される水には、さらに結合剤を含有させてもよい。結合剤としては、例えば、マルトース、トレハロース、ソルビトール、マルチトール、グルコース、キシリトール、エリスリトール、マンニトール等の糖類；ポリビニルピロリドン、コポリビドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース等の水溶

50

性高分子物質等を使用することができる。

【 0 0 4 2 】

工程(1)において、タムスロシン塩酸塩(a)、微結晶セルロース(b)及び水を混合攪拌する場合、タムスロシン塩酸塩、微結晶セルロース及び必要に応じてその他の薬剤や賦形剤を、ドライブレンドして粉末混合物としてから、水を添加し、粉末混合物中に水が均一に浸透するまで、更に混合攪拌することが、好ましい。

【 0 0 4 3 】

ここで、「粉末混合物中に水が均一に浸透した」状態とは、粉末混合物全体に水が吸収され、大きな固まりや微粉が見られなくなった状態を意味する。

【 0 0 4 4 】

工程(1)の混合攪拌操作は、混合機、練合造粒機、攪拌造粒機などの汎用される造粒機を用いて行うことができるが、特に、工程(1)の粉末の混合から工程(2)の造粒終了まで一貫して行える攪拌造粒機を用いるのが望ましい。攪拌造粒機の場合、粉末混合物中に水が均一に浸透するまでの間は、攪拌羽根の回転数を調節して、周速を低速に設定するのが好ましい。周速は、通常、粉末混合物中に水が均一に浸透するまでの間は1.0から4.0 m/s程度の範囲であるのが望ましい。

【 0 0 4 5 】

本明細書において、周速は、下記式で定義される。

$$\text{周速(m/s)} = \text{攪拌槽の直径(m)} \times \text{回転数(rpm)} \times (1/60)$$

【 0 0 4 6 】

また、攪拌造粒機の解砕羽根の回転速度は、粗大粒が発生しない程度に適宜調節すればよく、特に粉末混合物中に水が均一に浸透するまでの間は、粗大粒が発生しやすいため、高速に設定することが望ましい。

【 0 0 4 7 】

本発明で使用する攪拌造粒機としては、例えば、「ハイスピードミキサー」(商品名、深江パウテック(株)製)、「パーティカルグラニュレーター」(商品名、(株)パウレック製)等が好適である。

【 0 0 4 8 】

水の添加回数には制限はないが、粒子の凝集を防止し、かつ均一な粒子径を得るために、工程(1)において、必要量の水を一括して加えるのが望ましい。

【 0 0 4 9 】

水の量は、攪拌造粒機等の機器の容量、乾燥条件等により変動するが、粉末混合物100重量部に対して、通常、70~110重量部程度であるのが好ましく、70~90重量部程度であるのがより好ましい。

【 0 0 5 0 】

攪拌工程(1)は、通常、室温で行われ、時間は、製造スケールによって、適宜決定すればよい。

【 0 0 5 1 】

工程(2)

工程(1)で得られた混合物を、周速を5.5~9.0 m/s程度に設定した攪拌造粒機を用いて造粒する工程である。

【 0 0 5 2 】

本発明の球形微粒子は、工程(1)で、タムスロシン塩酸塩、微結晶セルロース、及び必要に応じてその他の任意成分の粉末混合物に水を添加して、粉末混合物中に水が均一に浸透するまで低速で攪拌した後、上記工程(2)で、周速を5.5から9.0 m/s程度に設定維持した攪拌造粒機を用いて、攪拌下に、造粒することにより得られる。

【 0 0 5 3 】

造粒工程(2)は、通常、室温で行われ、時間は、製造スケールによって、適宜決定すればよい。

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

本発明の製造方法においては、工程(1)の粉末の混合から水を均一に浸透させるまでの操作と、工程(2)の造粒操作終了まで、一貫して、攪拌造粒機を用いて行うのが、簡便であり、望ましい。この場合、粉末混合物中に水が均一に分散されるまでの間は、周速を、例えば1.0から4.0 m/s程度の範囲の低速に設定し、その後5.5から9.0 m/s程度の範囲に設定して造粒するのが好ましいが、周速を変更する回数に制限はなく、複数段階に渡って徐々に周速を上げ、最終的に5.5から9.0 m/s程度の範囲内に設定する場合を含む。また、工程(1)及び工程(2)を通じて、攪拌造粒機の解砕羽根の回転速度は、粗大粒が発生しない程度に適宜調節すればよく、特に粉末混合物中に水が均一に浸透されるまでの間は、粗大粒が発生しやすいため、高速に設定することが望ましい。

【0055】

10

工程(3)

工程(2)で得られた造粒物を乾燥する工程である。乾燥工程は、通常、60~80程度の温度で行うのが、好ましい。乾燥工程で用いる機器としては、特に限定はされず、棚式乾燥機、転動流動層装置、流動層造粒乾燥機等が選択され得るが、これらのうち流動層造粒乾燥機が望ましい。乾燥時間は、例えば流動層造粒乾燥機を用いた場合には、球形微粒子を十分に乾燥させるために、通常、30分~90分程度とするのが好ましい。

【0056】

かくして得られるタムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子は、真球に近い形状を有し、粒度分布が狭い。該球形微粒子は、全量の内、粒子径が75 µm以上250 µm未満であるものが、80重量%以上であることが好ましい。また、全量の内、粒子径が106 µm以上150 µm未満であるものが、50重量%以上であることがより好ましい。

20

【0057】

被覆微粒子

本発明の製造方法により得られたタムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子にコーティングを施すことによって、被覆微粒子を得ることができる。かかるコーティングとしては、徐放性コーティング及び/又は腸溶性コーティングであるのが、所望の薬物放出特性を有する制御放出性微粒子を得ることができる点から、好ましい。

【0058】

徐放性コーティング/腸溶性コーティングの構成成分は、特に限定されず、腸溶性ポリマー、胃溶性ポリマー、水溶性ポリマー、水不溶性ポリマー、可塑剤、界面活性剤などを、必要に応じ適宜組み合わせ使用すればよい。

30

【0059】

上記腸溶性ポリマーとしては、例えば、セルロースアセテートフタレート、ヒプロメロースフタレート、ヒプロメロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーSなどを挙げることができる。胃溶性ポリマーとしては、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEなどを挙げることができる。水溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒプロメロースなどを挙げることができる。水不溶性ポリマーとしては、例えば、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーなどを挙げることができる。可塑剤としては、例えば、マクロゴール類、クエン酸トリエチルなどを挙げることができる。界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート80などを挙げることができる。

40

【0060】

コーティング工程に用いる機器は特に限定されず、通常用いられる流動層造粒機、転動流動層造粒機、遠心転動造粒コーティング装置、複合型造粒コーティング装置等を使用すればよい。

【0061】

口腔内崩壊錠

上記被覆微粒子を含む口腔内崩壊錠である。かかる口腔内崩壊錠は、例えば、被覆微粒

50

子と所望の添加剤を用いて、添加剤との混合物を、直接、又は必要に応じて造粒、整粒などの工程を経た後、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム粉末を添加して常法により打錠することによって製造される。打錠機としては、医薬品の製造に使用しうるものであれば特に制限はなく、例えばロータリー式打錠機、単発打錠機などが使用される。

【0062】

本発明において被覆微粒子は、打錠に先立って、任意の添加剤とともに常法により造粒することができる。添加剤としては特に限定されず、賦形剤、崩壊剤、結合剤などを適宜組み合わせて使用することができるが、口当たりなどを考慮すると水溶性もしくは水親和性のものを含むのが好ましい。

【0063】

賦形剤としては、例えば、乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、シクロデキストリン、トウモロコシデンプン、蔗糖、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウムなどを適宜組み合わせて使用することができる。特に好ましくはD-マンニトールである。

【0064】

崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、クロスポビドン、カルメロース、低置換度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、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分 化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチなどが挙げられる。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である。

【0065】

結合剤としては、例えば、マルトース、トレハロース、ソルビトール、マルチトール、グルコース、キシリトール、エリスリトール、マンニトール等の糖類；ポリビニルピロリドン、コポリビドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース等の水溶性高分子物質等を使用できる。特に好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロースである。

【0066】

本発明の口腔内崩壊錠は、被覆微粒子を含む造粒物の他に、医薬品や食品の製造に一般的に用いられている甘味剤、矯味剤、流動化剤、滑沢剤、香料、着色料などをさらに含有してもよい。

【0067】

甘味剤としては、例えば、マンニトール、デンプン糖、還元麦芽糖水あめ、ソルビット、砂糖、果糖、乳糖、蜂蜜、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、サッカリン、甘草およびその抽出物、グリチルリチン酸、甘茶、アスパルテム、ステビア、ソーマチン、アセスルファムK、クエン酸ナトリウム、スクラロースなどが挙げられる。

【0068】

矯味剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、DL-リンゴ酸、グリシン、DL-アラニンなどが挙げられる。

【0069】

流動化剤及び/又は滑沢剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、水素添加植物油、マイクロクリスタリンワックス、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0070】

香料としては、ストロベリーフレーバー、レモンフレーバー、レモンライムフレーバー、オレンジフレーバー、1-メントール、ハッカ油などが挙げられる。

【0071】

着色料としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用タール色素、天然色素などが挙げられる。

【0072】

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムとしては、例えば、富士化学工業(株)の製品(商

10

20

30

40

50

品名「ノイシリン」(登録商標)が好適である。嵩比容積、水分、粒子形状、4重量%の水性スラリーのpHにより異なる各種タイプのうち、「ノイシリンUFL2」が最も好ましい。

【0073】

かくして、タムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子にコーティングを施して、制御放出性を付与した被覆微粒子を含む口腔内崩壊錠を調製することができる。

【実施例】

【0074】

以下に、試験例、実施例及び実験例を挙げて、本発明をより詳細に説明する。但し、本発明はこれら各例によって限定されるものではない。

10

【0075】

試験例1

以下に示す(A)~(E)の操作によって、5種類の微結晶セルロースの微粒子を得た。

【0076】

(A): 高速攪拌造粒機(商品名「パーチカルグラニューレーター VG-25」、(株)パウレック製)に、微結晶セルロース(「セオラス(登録商標)PH-101」、旭化成ケミカルズ(株)製)1000g、水850gを仕込み、周速2.1m/s(アジテーターの回転数100rpm)で8分間、次いで周速6.3m/s(アジテーターの回転数300rpm)で15分間攪拌した。その後、得られた造粒物を、流動層造粒乾燥機にて

20

【0077】

(B): 周速を、回転開始から終了までの間、2.1m/s(アジテーターの回転数100rpm)に維持した他は(A)と同じ操作及び条件で微粒子を得た。

【0078】

(C): 周速を、回転開始から終了までの間、6.3m/s(アジテーターの回転数300rpm)に維持した他は(A)と同じ操作及び条件で微粒子を得た。

【0079】

(D): 水の量を600gとした他は(A)と同じ操作及び条件で微粒子を得た。

【0080】

(E): 水の量を1200gとした他は(A)と同じ操作及び条件で微粒子を得た。

30

【0081】

図1~図5に、上記(A)~(E)により得られた各微粒子の形状を確認するために顕微鏡写真を撮影した結果を示す。顕微鏡としては、「マイクロウォッチャー」(商品名、キーエンス(株)製)を用いた。(A)~(D)の顕微鏡写真の倍率はいずれも175倍であり、(E)の顕微鏡写真の倍率は50倍である。また、図6に、(A)~(E)により得られた各微粒子を、篩い分けにより分級し、それぞれ全重量に対する各範囲に含まれる微粒子の重量比(%)をまとめた結果を示す。

【0082】

形状を比較したところ、図1~図5から明らかな様に、真球に近い形状の微粒子が得られたのは、(A)、(C)及び(E)であった。これらの内、(A)で得られた微粒子が最も真球に近く、次に(C)及び(E)で得られた各微粒子であった。一方、(B)及び(D)では、球形の微粒子は殆ど得られなかった。

40

【0083】

粒度分布を比較したところ、図6から明らかな通り、周速2.1m/sで終始造粒した(B)で得た微粒子はバラツキが大きく、水の量を微結晶セルロース100重量部に対して60重量部とした(D)で得た微粒子は粒子径が小さい方に、120重量部とした(E)で得た微粒子は極端に粒子径が大きい方に分布していた。また、(C)では、得られた微粒子の粒度分布がややブロードであった他、最初から高速攪拌することにより急激に造粒が進む傾向があり、粒子径の調節がしづらく、一定の球形微粒子を再現性よく製造する

50

ことが困難であった。一方、(A)では、造粒中の管理が容易であり、より粒子径が小さく、より狭い粒度範囲で高品質の球形微粒子を得ることが出来た。

【0084】

以上のことを総合し、最も粒度分布が狭く、真球に近い微粒子が得られた(A)の条件をもとに今後の検討を進めることとした。

【0085】

試験例2

高速攪拌造粒機(商品名「ハイスピードミキサー FS-GS-400E」、深江パウテック(株)製)に、微結晶セルロース(「セオラス(登録商標)PH-101」、旭化成ケミカルズ(株)製)10kg、水8300gを仕込み、周速2.1m/s(アジテーターの回転数26rpm)で5分間、周速3.6m/s(アジテーターの回転数77rpm)で11分間、次いで周速6.6m/s(アジテーターの回転数140rpm)で25分間攪拌した。

10

【0086】

その後、得られた造粒物を、流動層造粒乾燥機にて、70℃で1時間乾燥させ、微粒子を得た。図7に、得られた球形微粒子を篩い分けにより分級し、全重量に対する各範囲に含まれる粒子の重量比(%)をまとめた結果を示す。

【0087】

図7によると、試験例1の10倍スケールのハイスピードミキサーを用いる場合であっても、粉末混合物中に水が均一に浸透するまで、低速で攪拌した後、高速攪拌造粒することにより粒度分布の狭い球形微粒子が得られることが判明した。

20

【0088】

上記試験例1、試験例2の結果に基づき、タムスロシン塩酸塩を含有する被覆微粒子を製造するための球形微粒子を得る造粒条件として、水の量については粉末混合物100重量部に対して70~110重量部程度の範囲内で、高速攪拌造粒機の周速は、機器の種類など他の影響を考慮し、粉末混合物中に水が均一に浸透するまでは1.0~4.0m/s程度の範囲とし、その後は5.5~9.0m/s程度の範囲とするのが適当と判断した。

【0089】

実施例1

高速攪拌造粒機(商品名「パーティカルグラニューレーター VG-25」、(株)パウレック製)に、微結晶セルロース(「セオラス(登録商標)PH-101」、旭化成ケミカルズ(株)製)980g、タムスロシン塩酸塩20g、水815gを仕込み、周速2.1m/s(アジテーターの回転数100rpm)で8分間、次いで周速6.3m/s(アジテーターの回転数300rpm)で15分間攪拌した。

30

【0090】

その後、得られた造粒物を、流動層造粒乾燥機にて、70℃で1時間乾燥させ、球形微粒子を得た。表1及び図8に、得られた球形微粒子をそれぞれ篩い分けにより分級し、それぞれ全重量に対する、各範囲に含まれる粒子の重量比(%)をまとめた結果を示す。

【0091】

【表 1】

粒子径 (μm)	重量%
500以上	4.2
250以上500未満	3.8
180以上250未満	6.3
150以上180未満	6.3
106以上150未満	75.0
75以上106未満	4.4
75未満	0.0
計	100.0

10

【0092】

実施例1より、本発明によれば極めて粒度分布の狭いたムスロシン塩酸塩を含有する球形微粒子を得られることが判明した。

【0093】

実施例2

実施例1で得られた球形微粒子のうち、粒子径が106 μm 以上150 μm 未満の球形微粒子に徐放性コーティングを施し、徐放性の被覆微粒子を得た。コーティングは、エチルセルロースとヒプロメロースの85:15(重量比)混合物を、エタノールと水の80:20(重量比)混液に4重量%で溶解したものをコーティング溶液として用い、流動層造粒機で行った。得られた被覆微粒子を、83号(180 μm)篩にかけたところ、全量通過した。

20

【0094】

この徐放性被覆微粒子を、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、エチルセルロース水分散液、及び水の3:1:1:5(重量比)混合物で、流動層コーティングした後、乾燥し、腸溶性徐放性微粒子を得た。得られた被覆微粒子を60号(250 μm)篩にかけたところ、全量通過したことから、本発明によれば十分粒子径の小さい腸溶性徐放性被覆微粒子を得られることが判明した。

30

【0095】

実施例3

実施例2で得た腸溶性徐放性被覆微粒子135重量部、D-マンニトール889重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース125重量部を、2重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液6重量部を間欠噴霧しながら流動層造粒し、22号(710 μm)篩にかけた。この篩を通過した造粒物に、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム粉末(「ノイシリン(登録商標)UFL2」、富士化学工業(株)製)30重量部、ステアリン酸カルシウム15重量部を添加、混合し打錠用粉末を得た。ロータリー打錠機((株)菊水製作所製)で、打錠圧6860Nで打錠し、直径8.5mmの口腔内崩壊錠を得た。

40

【0096】

実験例1

実施例1で得られた球形微粒子から、無作為の3ポイントから5gずつサンプリングし、さらにそのうちの各100mgを精密に量り取り、HPLCにてタムスロシン塩酸塩の含有量を測定し、理論値(球形微粒子100mg中にタムスロシン塩酸塩を2mg含む)と比較した。その結果、3つのサンプリングポイントについて、タムスロシン塩酸塩の含有率は、それぞれ100.1%、100.5%、99.6%であり、極めて良好な含量均一性が保たれることが判明した。

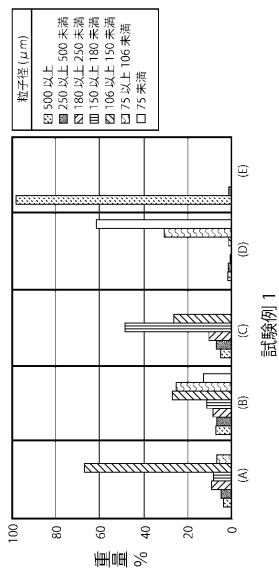
【産業上の利用可能性】

50

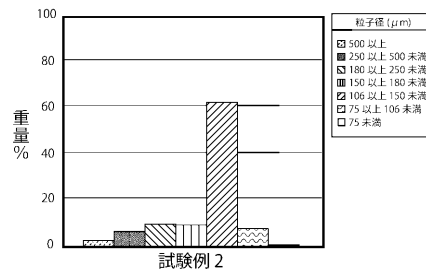
【 0 0 9 7 】

本発明で得られる球形微粒子は、真球に近い形状であり、徐放性、腸溶性などを目的としたコーティングを施しやすく、コーティング後も十分小さい被覆微粒子であるため、服用時のざらつき感が抑えられた口腔内崩壊錠を製造する場合に、好適に利用できる。また、この球形微粒子は、製剤中に含まれるタムスロシン塩酸塩が微量であるにも拘わらず、良好な含量均一性を担保できるため、高品質の製剤を得る場合に、好適に利用できる。

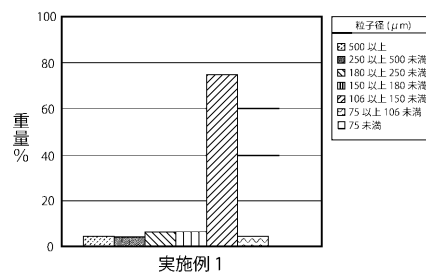
【 図 6 】



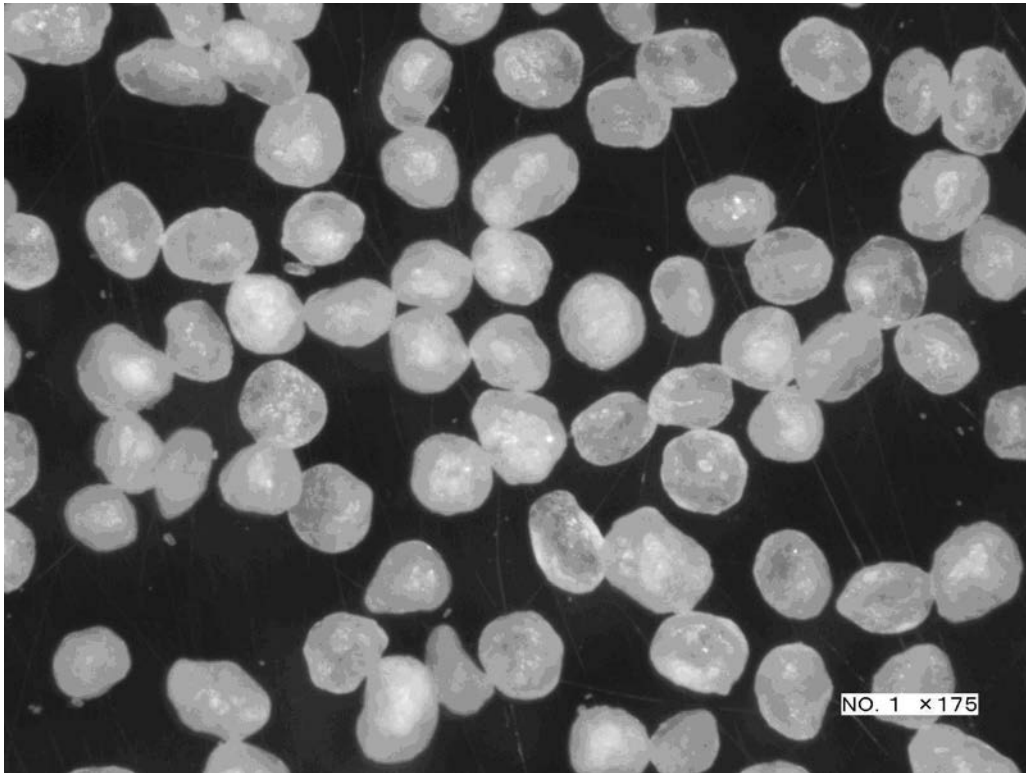
【 図 7 】



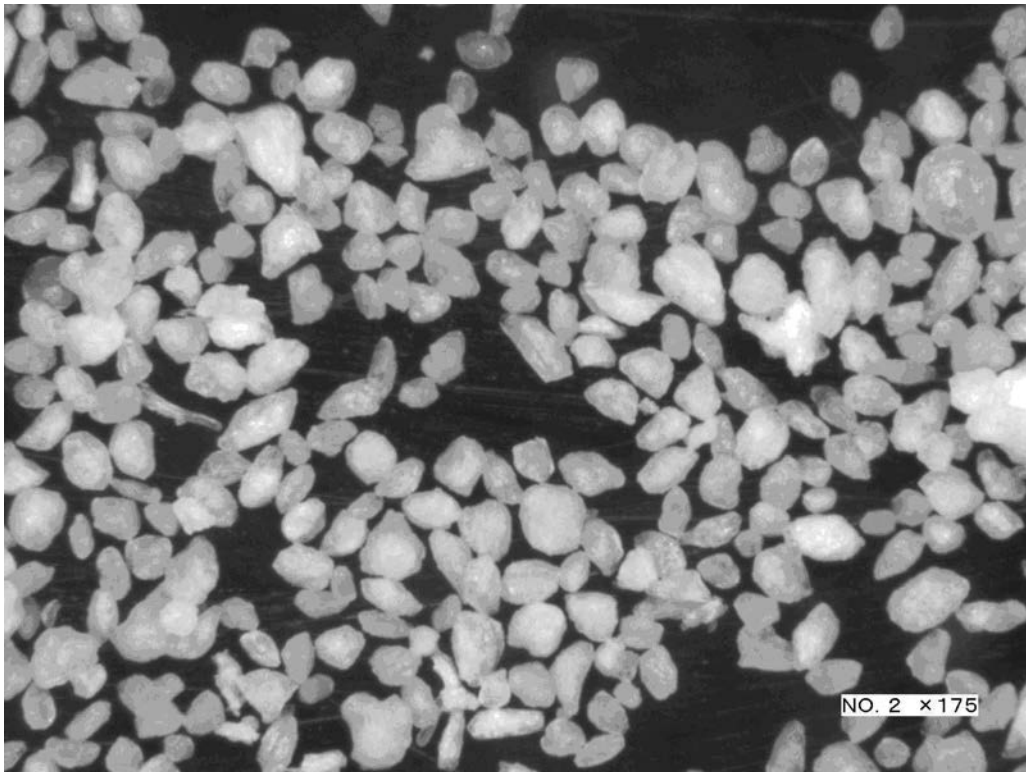
【 図 8 】



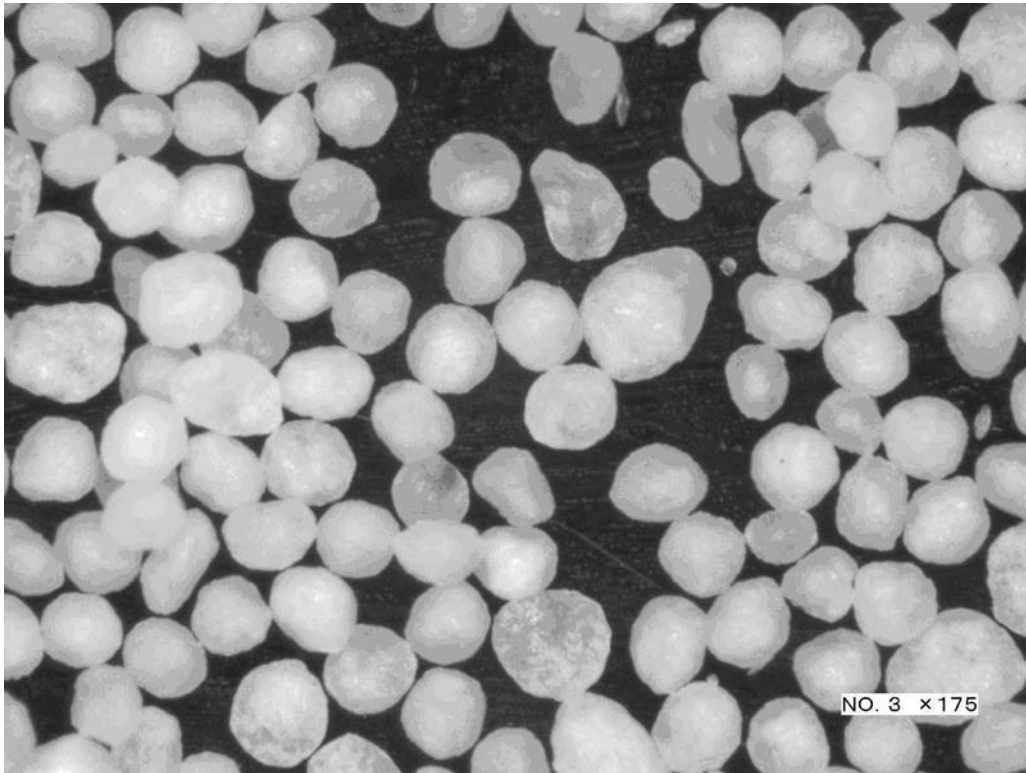
【 図 1 】



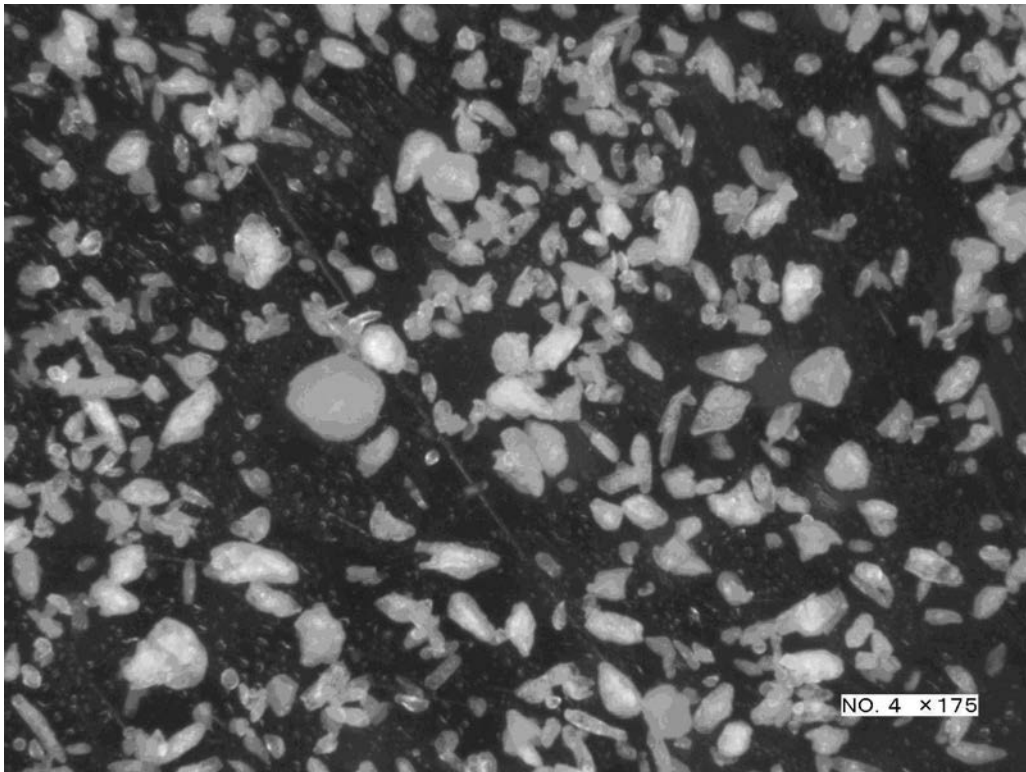
【 図 2 】



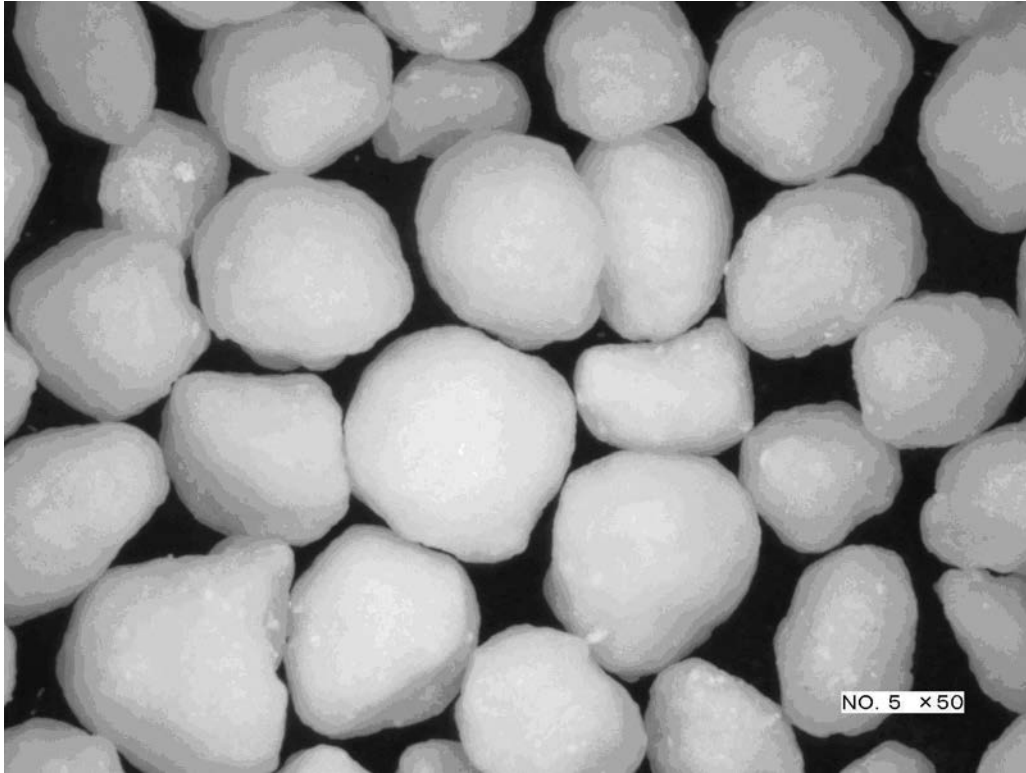
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(72)発明者 岡村 康史

日本国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

審査官 関 景輔

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0106253(US, A1)

特開2005-213220(JP, A)

特開昭62-000009(JP, A)

国際公開第03/009831(WO, A1)

特表2010-540491(JP, A)

ハルナルD(登録商標)錠0.1mg、ハルナルD(登録商標)錠0.2mg 添付文書,
2005年 4月

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/18

A61K 9/14

A61K 9/20

A61K 47/38

A61P 13/08

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)