

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5572321号  
(P5572321)

(45) 発行日 平成26年8月13日(2014.8.13)

(24) 登録日 平成26年7月4日(2014.7.4)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18
A 6 1 K 9/26	(2006.01)	A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 8 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2009-49062 (P2009-49062)	(73) 特許権者	000209049 沢井製薬株式会社
(22) 出願日	平成21年3月3日(2009.3.3)		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2009-235066 (P2009-235066A)	(72) 発明者	柳 敏宏
(43) 公開日	平成21年10月15日(2009.10.15)		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2月17日(2012.2.17)		沢井製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2008-58774 (P2008-58774)	(72) 発明者	岩倉 由隆
(32) 優先日	平成20年3月7日(2008.3.7)		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	寒川 久也
			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】 被覆微粒子含有口腔内崩壊錠

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも以下の2成分；

(a) 薬物含有被覆微粒子

(b) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

を含んでなる口腔内崩壊錠であって、成分(a)にD-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる速崩壊性成分を添加して得られる造粒物に、135重量部の(a)に対し30重量部の粉末状態の成分(b)を添加、混合した後、打錠することにより製造される、良好な強度を有する口腔内崩壊錠。

【請求項2】

薬物含有被覆微粒子が腸溶性被膜及び/又は徐放性被膜を有するものである請求項1に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項3】

薬物含有被覆微粒子の薬物がタムスロシン塩酸塩である請求項1に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項4】

タムスロシン塩酸塩含有被覆微粒子とメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含んでなる口腔内崩壊錠であって、前記被覆微粒子とD-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである速崩壊性成分からなる造粒物に、135重量部のタムスロシン塩酸塩含有被覆微粒子に対し30重量部の粉末状態のメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加、混合した後、打錠することにより製造される、良好な強度を有する口腔内崩壊錠。

## 【請求項 5】

少なくとも以下の 2 成分；

( a ) 薬物含有被覆微粒子

( b ) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

を含んでなる口腔内崩壊錠の製造方法であって、成分 ( a ) に D - マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース からなる速崩壊性成分を添加して得られる造粒物に、1 3 5 重量部の ( a ) に対し 3 0 重量部の粉末状態の成分 ( b ) を添加、混合 した後、打錠することを特徴とする、良好な強度を有する口腔内崩壊錠の製造方法。

## 【請求項 6】

前記薬物含有被覆微粒子が腸溶性被膜及び / 又は徐放性被膜を有するものである請求項 5 に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

10

## 【請求項 7】

薬物含有被覆微粒子の薬物がタムスロシン塩酸塩である請求項 5 に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

## 【請求項 8】

タムスロシン塩酸塩含有被覆微粒子とメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含んでなる口腔内崩壊錠の製造方法であって、前記被覆微粒子と D - マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース である速崩壊性成分からなる造粒物に、1 3 5 重量部のタムスロシン塩酸塩含有被覆微粒子に対し 3 0 重量部の粉末状態のメタケイ酸アルミン酸マグネシウム を添加、混合した後、打錠することを特徴とした、良好な強度を有する口腔内崩壊錠の製造方法。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、主剤を含有する被覆微粒子からなり、良好な口腔内崩壊性と錠剤強度を有する口腔内崩壊錠およびその製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、高齢化社会の到来や患者のコンプライアンス向上のため、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠の意義が重要視されるようになってきており、実際、種々の製剤が臨床応用されつつある。その大半は、薬物が胃内に直ちに放出されるように製剤設計されたものであるが、胃酸により分解される薬物の保護や、薬物の持続放出を目的として、腸溶性もしくは徐放性皮膜を施した粒子を含有する口腔内崩壊錠も開発されている。

30

しかしながら、徐放性もしくは腸溶性皮膜を施した粒子を含む口腔内崩壊錠は、低圧で打錠せざるを得ないことが多いが、そうすると、錠剤強度が不十分となり、輸送時や薬局など実用上の取り扱いが困難になりがちであった。

そこで、被覆微粒子を含む口腔内崩壊錠に関して、例えば以下のような技術が文献上提案されている。

## 【0003】

特許文献 1 には、室温を超える温度に加温して打錠することにより、被覆膜の破壊を低減する方法が開示されているが、打錠機にヒーターなど特別な装置を取り付けることを要するものである。

40

## 【0004】

特許文献 2 には、塩酸タムスロシンの腸溶性徐放性微粒子を含有する口腔内崩壊錠の製造方法が開示されているが、弱圧で打錠した後、加温及び加湿し、乾燥させる工程が必須であり、操作が煩雑である。

## 【0005】

非特許文献 1 には、被覆微粒子の耐胃液性を担保すべく、わざわざ 7 層にまで渡ってコーティングした製剤が開示されている。

## 【0006】

50

これらの技術を応用した製剤は既に市販されているが、いずれも錠剤の硬度が比較的低く、取り扱い上注意が必要であった。

【0007】

また、口腔内崩壊錠に良好な崩壊性と十分な強度を持たせるために種々の検討がなされているが、特に近年ではケイ酸化合物などの無機化合物を使用した以下のような技術が文献上提案されている。

【0008】

特許文献3には、無機化合物と糖類を均一に分散させた懸濁液を噴霧乾燥することにより得られる医薬組成物を圧縮成型することにより、硬度を上昇させた口腔内崩壊錠が開示されているが、この技術は噴霧乾燥用の特殊な機器及び設備や技術を必要とするものである。

10

【0009】

特許文献4には、錠剤の担体として糖類をメタケイ酸アルミン酸塩でコーティングした組成物を使用することにより、携帯に必要な硬度を保つ方法が開示されているが、このように無機物でコーティングされた糖類は味や口当たりが悪く、また製造工程も煩雑である。

【0010】

特許文献5には、実質的に活性成分、結晶セルロース及び無機賦形剤からなる粉末を直接圧縮形成することにより、硬度を確保する口腔内速崩壊錠が開示されているが、水に不溶性の賦形剤が製剤の大半を占めることになるため、水溶性の糖類や糖アルコール等を含む口腔内崩壊錠に味や口当たりの点で勝るとは考えにくい。

20

【0011】

特許文献6には、乳糖および粉末セルロースを含有する医薬用組成物にメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加することを特徴とする錠剤の硬度増強方法が開示されているが、高速攪拌造粒機を用いて混合粉末を複数段階に渡って造粒するため、製造工程で被覆微粒子が破壊される可能性が高い。

【0012】

したがって、実用上十分な強度を有し、製造方法が簡易である被覆微粒子含有口腔内崩壊錠は従来技術では、知られていなかった。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】特開2003-81814号公報

【特許文献2】再公表WO2003/009831号公報

【特許文献3】特開2000-86537号公報

【特許文献4】特開2002-308760号公報

【特許文献5】特許第3996626号公報

【特許文献6】特表2006-298912号公報

【非特許文献】

【0014】

40

【非特許文献1】Chem.Pharm.Bull., 51(9), 1029-1035 (2003)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、良好な錠剤強度及び口腔内崩壊性を有する、被覆微粒子含有口腔内崩壊錠を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、驚くべきことに、主剤を含有する被覆微粒子を適当な添加剤とともに造粒して得られる組成物にメタケイ酸ア

50

ルミン酸マグネシウム粉末を添加した後打錠することによって口腔内崩壊時間に影響を与えることなく良好な錠剤強度が得られることを発見し、本願発明を完成するに至った。

【0017】

すなわち、本発明の特徴は以下のとおりである。

〔1〕少なくとも以下の2成分；

(a) 薬物含有被覆微粒子

(b) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

を含んでなる口腔内崩壊錠であって、成分(a)に必要であれば速崩壊性成分を添加して得られる造粒物に、粉末状態の成分(b)を添加した後、打錠することにより製造される、良好な強度を有する口腔内崩壊錠。

10

〔2〕薬物含有被覆微粒子が腸溶性被膜及び/又は徐放性被膜を有するものである〔1〕に記載の口腔内崩壊錠。

〔3〕薬物含有被覆微粒子の薬物がタムスロシン塩酸塩である〔1〕に記載の口腔内崩壊錠。

〔4〕タムスロシン塩酸塩含有被覆微粒子とメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含んでなる口腔内崩壊錠であって、前記被覆微粒子と所望の速崩壊性成分からなる造粒物に、粉末状態のメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加した後、打錠することにより製造される、良好な強度を有する口腔内崩壊錠。

〔5〕少なくとも以下の2成分；

(a) 薬物含有被覆微粒子

(b) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

を含んでなる口腔内崩壊錠の製造方法であって、成分(a)に必要であれば速崩壊性成分を添加して得られる造粒物に、粉末状態の成分(b)を添加した後、打錠することを特徴とする、良好な強度を有する口腔内崩壊錠の製造方法。

20

〔6〕薬物含有被覆微粒子が腸溶性被膜及び/又は徐放性被膜を有するものである〔5〕に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

〔7〕薬物含有被覆微粒子の薬物がタムスロシン塩酸塩である〔5〕に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

〔8〕タムスロシン塩酸塩含有被覆微粒子とメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含んでなる口腔内崩壊錠の製造方法であって、前記被覆微粒子と所望の速崩壊性成分からなる造粒物に、粉末状態のメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加した後、打錠することを特徴とした、良好な強度を有する口腔内崩壊錠の製造方法。

30

【発明の効果】

【0018】

本発明によれば、実用上十分な錠剤強度を有し、製造工程中や輸送時の割れや欠けの極めて少ない、優れた被覆微粒子含有口腔内崩壊錠が提供される。さらに、本発明の口腔内崩壊錠は、錠剤強度が良好であるにも関わらず口腔内崩壊性は維持されており、簡易な工程によって製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0019】

(口腔内崩壊錠の構成成分)

本発明で使用される「薬物含有被覆微粒子」は、例えば薬効成分および食品成分を含む。これらは、生体内半減期が短い薬物や薬効を長時間持続させる必要のある薬物、あるいは胃酸により分解されるため胃耐性の付与が必要な薬物である。被覆微粒子は、薬物含有素粒子に常套の徐放性コーティング及び/又は腸溶性コーティングを施すことにより得られる。該薬物は、好ましくは、タムスロシン塩酸塩である。

40

【0020】

本発明で使用される「メタケイ酸アルミン酸マグネシウム」としては、富士化学工業の製品(商品名ノイシリン(登録商標))が好適である。嵩比容積、水分、粒子形状、4%スラリー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。

50

## 【 0 0 2 1 】

本発明において被覆微粒子は、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。

賦形剤としては、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。

崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、クロスボドン、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。

結合剤としては、糖類や水溶性高分子が選択され得る。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、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、コポリピドン、ポリビニルアルコールが挙げられる。特に好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロースである。

## 【 0 0 2 2 】

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。

甘味剤の例としては、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。

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。

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。

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

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。

## 【 0 0 2 3 】

( 口腔内崩壊錠の製造方法 )

本発明の口腔内崩壊錠は被覆微粒子と所望の添加剤を用いて、添加剤との混合物を直接、もしく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や単発打錠機などが使用される。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 2 4 】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

## 【 0 0 2 5 】

参考例 1

タムスロシン塩酸塩1重量部、結晶セルロース49重量部を水で混練し、乾燥、分級し

10

20

30

40

50

た。これをエチルセルロース30重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース5重量部の4%エタノール溶解液で流動層コーティングした後、分級し、徐放性微粒子を得た。この微粒子をメタクリル酸コポリマーLD30重量部、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10重量部、エチルセルロース水分散液10重量部の15%水分散液で流動層コーティングした後、乾燥、分級し、腸溶性徐放性微粒子として135重量部を得た。

この腸溶性徐放性微粒子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%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、整粒した。

【0026】

実施例1

参考例1で得られ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 富士化学工業株式会社)30重量部、ステアリン酸Ca15重量部を添加、混合し打錠用粉末を得た。

単発打錠機(型式:No.2B 株式会社菊水製作所)で打錠圧6860Nで打錠し、直径8.5mmの錠剤を得た。

【0027】

比較例1

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに、D-マンニトールを30重量部添加した以外は実施例1と同様の操作で錠剤を得た。

【0028】

(試験例1)

実施例1、比較例1により得られた錠剤について、口腔内崩壊時間、引っ張り強度について確認した。引っ張り強度は、シュロイニゲル硬度計(Dr. Schleuniger Pharmatron AG)により求めた破断面積荷重から、下式にて算出した。

引っ張り強度(N/cm<sup>2</sup>) = 2 × 破断荷重(N) / ( × 錠剤直径(cm) × 錠剤厚み(cm) )

その結果を以下の表1に示す。

【0029】

【表1】

	質量 (mg)	錠剤厚み (mm)	口腔内崩壊 時間 (秒)	引っ張り強度 (N/cm <sup>2</sup> )	硬度 (N)
実施例1	240.6	4.17	30	71	40
比較例1	240.4	4.16	27	42	23

(n = 5)

【0030】

以上の結果より、実施例1の錠剤は、口腔内崩壊時間を延長させることなく硬度及び引っ張り強度が上昇することが判明した。同じく打錠圧を4900N、8820Nとした場合においても同様の結果が得られた。

【0031】

(試験例2)

実施例1、比較例1と同様の操作で得た錠剤について、摩損度(%)を確認した。その結果を以下の表2に示す。摩損度の測定は第十五改正日本薬局方の錠剤の摩損度試験法に基づいたが、より過酷な状況を想定し、ドラム回転数の条件を125、250、500回転で比較した。

【0032】

【表 2】

ドラム回転数	125回	250回	500回
実施例1	0.42%	1.01%	2.01%
比較例1	1.17%	2.35%	3.99%

( n = 5 )

## 【 0 0 3 3 】

以上の結果より、実施例1の錠剤は、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム粉末の添加により摩損度についても著しく改善されることが判明した。

10

## 【産業上の利用可能性】

## 【 0 0 3 4 】

本発明によれば、実用上十分な錠剤強度を有し、製造工程中や輸送時の割れや欠けの極めて少ない、優れた被覆微粒子含有口腔内崩壊錠が提供される。さらに、本発明の口腔内崩壊錠は、錠剤強度が良好であるにも関わらず口腔内崩壊性は維持されており、簡易な工程によって製造することができる。

---

フロントページの続き

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 国際公開第03/009831(WO, A1)

特開2005-139168(JP, A)

特開2007-269716(JP, A)

特開2000-086537(JP, A)

特開2002-308760(JP, A)

特開2006-298912(JP, A)

Drug Delivery System, 2008年 1月31日, Vol.23, No.1, p.77-80

膜, 2008年 3月 1日, Vol.33, No.2, p.82-84

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 33/44

A61K 9/00 - 72

A61K 47/00 - 48

CPlus(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)