

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5689173号  
(P5689173)

(45) 発行日 平成27年3月25日 (2015. 3. 25)

(24) 登録日 平成27年2月6日 (2015. 2. 6)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4412 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 K 31/513 (2006. 01)

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/20 (2006. 01)

A 6 1 K 9/20

請求項の数 13 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-516428 (P2013-516428)

(86) (22) 出願日 平成24年5月24日 (2012. 5. 24)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2012/063260

(87) 国際公開番号 W02012/161240

(87) 国際公開日 平成24年11月29日 (2012. 11. 29)

審査請求日 平成26年8月15日 (2014. 8. 15)

(31) 優先権主張番号 特願2011-116884 (P2011-116884)

(32) 優先日 平成23年5月25日 (2011. 5. 25)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000207827

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7

(74) 代理人 110000796

特許業務法人三枝国際特許事務所

(72) 発明者 岡本 拓己

徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2

大鵬薬品工業株式会社内

(72) 発明者 吉澤 隆

徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2

大鵬薬品工業株式会社内

(72) 発明者 大西 敬人

徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2

大鵬薬品工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム含有有核錠

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) テガフル、(b) ギメラシル及び(c) オテラシルカリウムを有効成分として含有する内核と外殻から構成される有核錠である、口腔内崩壊錠であって、

(a) テガフル、(b) ギメラシル及び(c) オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の70質量%~99質量%を占め、かつ

外殻が30~50質量%の結晶セルロースを含む、

口腔内崩壊錠。

【請求項 2】

(a) テガフル、(b) ギメラシル及び(c) オテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含有する請求項1に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 3】

有核錠における有効成分(a)~(c)の総含有量が10~60質量%である請求項1又は2に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 4】

外殻が乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースのうちの1種、又は2種を含む請求項1~3のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 5】

外殻が乳糖を含む請求項4に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 6】

外殻に、崩壊剤をさらに含む請求項 4 又は 5 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 7】

崩壊剤が、クロスポビドン、カルメロース、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化デンプンからなる群から選ばれる、請求項 6 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 8】

崩壊剤がクロスポビドン及び / 又は部分アルファ化デンプンである、請求項 7 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 9】

外殻が 30 ~ 65 質量 % の乳糖を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

10

【請求項 10】

外殻が 2.5 ~ 15 質量 % のクロスポビドンを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 11】

外殻が 2 ~ 7.5 質量 % の部分アルファ化デンプンを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 12】

有核錠の摩損度（累積回転数 100 回転）が 0.3 % 以下である外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が 120 秒以下であることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

20

【請求項 13】

有核錠の摩損度（累積回転数 100 回転）が 0.2 % 以下であり、且つ高さ 1 m からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が 95 秒以下であることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する経口投与用有核錠に関する。

30

【背景技術】

【0002】

テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤は、フルオロウラシル（5 - FU）のプロドラッグであるテガフルに 5 - FU の分解阻害剤であるギメラシル及びリン酸化阻害剤であるオテラシルカリウムを配合することで、抗腫瘍効果を高めながら消化器毒性を軽減するという特徴を有する抗腫瘍剤であり、経口投与可能な癌化学療法剤として、臨床現場で広く用いられている（特許文献 1）。

【0003】

現在、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤はテガフル：ギメラシル：オテラシルカリウムのモル比が 1：0.4：1 の含有量にて「ティーエスワン配合カプセル」の名称でカプセル剤、及び「ティーエスワン配合顆粒」の名称で顆粒剤が市販されている（特許文献 2）。しかし、カプセル剤や顆粒剤は、嚥下機能の低下した高齢者にとって嚥下困難な場合があり、臨床現場では嚥下困難者でも服用しやすい、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠が求められている。

40

【0004】

一方、一般的に、抗腫瘍効果を示す活性成分は劇薬に分類されるほど薬理活性が高いものが多く、テガフルもそのひとつであり、その取り扱いには十分な注意を要する。抗腫瘍剤の活性成分が剥き出しの状態であったり、製剤の割れ・欠けにより飛散する状態であったりすると、医薬従事者のみならず服用する患者や服薬介助者にも薬物曝露が及ぶ可能性がある。一般に薬物曝露を軽減するためには、薬剤をゼラチン等からなるカプセル内に封

50

入するか、薬剤を錠剤とし糖、高分子等で被覆するなどの手法が用いられている。しかし、これらの手法は、製剤の崩壊を遅延させるため、口腔内における速やかな崩壊は期待できない。

【0005】

また、口腔内崩壊錠の崩壊性を向上させようとする、それに伴い強度の低い製剤となることが多い。その場合、製造・流通の過程や、通常1m程度の高さから落下させて薬剤を分包する自動分包機による調剤に耐えられず、製剤に割れ・欠けが生じてしまい、医療従事者等への薬剤曝露リスクの増大が懸念される。

【0006】

テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを配合した製剤については、例えば、特許文献3には、加湿条件下でも安定であり経口投与可能なテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合製剤の開示がある。しかし、当該配合製剤は、製剤としての安定性を向上させることを目的としたものであり、嚥下困難な患者等の服用性を考慮したものではない。また、錠剤の崩壊性等機能改善のため、安定とされる糖類に併せて崩壊剤等を添加することは有効成分の不安定化につながる。更に、特許文献4には、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを配合した口腔内崩壊錠剤について開示がある。しかし、当該特許は、本薬物が高活性の抗癌剤であるにもかかわらず医療従事者、介護者等の薬物曝露に対する対策がなされていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特許2614164号公報

【特許文献2】国際公開2009/084216パンフレット

【特許文献3】特開2010-235539号公報

【特許文献4】中国特許公開CN1660105A号公報

【発明の概要】

【発明が開示しようとする課題】

【0008】

上述の通り、現在までに知られているテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合製剤では、薬物曝露リスクを十分に低減し、かつ十分な錠剤強度を持ち、服用した際も服薬アドヒアランスの低下を招かない製剤が希求されている。

【0009】

本発明の目的は、薬物曝露リスクの低減、速やかな崩壊性と十分な錠剤強度を実現したテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合の有核錠を提供することにある。具体的には、本発明の目的は、成形性が良く崩壊性の良好な外殻と有効成分を含有する内核の組み合わせで、十分な機械的強度を持ち、薬物曝露のリスクを低減しつつ、口腔内でも速やかに崩壊する有核錠を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は上記課題を解決すべく、種々の経口投与可能なテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合錠剤の製造を試みた。

【0011】

その結果、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する内核と、特定の添加剤から構成される成形性が良く崩壊性の良好な外殻との組み合わせた有核錠とすることにより、十分な機械的強度を持ち、薬物曝露のリスクを低減しつつ、口腔内でも速やかに崩壊する製剤を見出し、本発明を完成した。

【0012】

すなわち、本発明は、以下の有核錠を提供するものである。

(1)(a)テガフル、(b)ギメラシル及び(c)オテラシルカリウムを有効成分として含有する内核と外殻から構成される有核錠。

(2)(a)テガフル、(b)ギメラシル及び(c)オテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含有する(1)に記載の有核錠。

(3)(a)テガフル、(b)ギメラシル及び(c)オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の50質量%~100質量%を占める、(1)又は(2)に記載の有核錠。

(4)(a)テガフル、(b)ギメラシル及び(c)オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の70質量%~99質量%を占める、(1)~(3)のいずれかに記載の有核錠。

(5)有核錠における有効成分(a)~(c)の総含有量が10~60質量%である(1)~(4)のいずれかに記載の有核錠。

10

(6)外殻が乳糖、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースのうちの1種、2種又は3種を含む(1)~(5)のいずれかに記載の有核錠。

(7)外殻が乳糖、結晶セルロースのうちの1種又は2種を含む(6)に記載の有核錠。

(8)外殻が乳糖及び結晶セルロースを含む(7)に記載の有核錠。

(9)外殻に、崩壊剤をさらに含む(6)、(7)又は(8)に記載の有核錠。

(10)崩壊剤が、クロスボイドン、カルメロース、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプンからなる群から選ばれる、(9)に記載の有核錠。

(11)崩壊剤がクロスボイドン及び/又は部分アルファー化デンプンである、(10)に記載の有核錠。

20

(12)外殻が30~65質量%の乳糖を含む、(1)~(11)のいずれかに記載の有核錠。

(13)外殻が30~50質量%の結晶セルロースを含む、(1)~(12)のいずれかに記載の有核錠。

(14)外殻が2.5~15質量%のクロスボイドンを含む、(1)~(13)のいずれかに記載の有核錠。

(15)外殻が2~7.5質量%の部分アルファー化デンプンを含む、(1)~(14)のいずれかに記載の有核錠。

(16)有核錠の摩損度(累積回転数100回転)が0.3%以下であり、且つ高さ1mからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が120秒以下であることを特徴とする、(1)~(15)のいずれかに記載の有核錠。

30

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、有核錠とし内核に薬物を封じ込めることで有効成分が錠剤の表面に存在しなくなり、医療従事者等が薬物に曝露する危険性を大きく低減でき、また、適度な錠剤強度と速やかな崩壊を実現することができる。更に、内核と外殻を分けることで有効成分の分解を促進する添加剤との接触を少なくできるため、分解を抑制できる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

40

【図1】有核錠の断面に関する模式図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明において、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比は適宜選択できるが、それぞれ1:0.4:1である配合剤が好ましい。本発明有核錠における有効成分であるテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムの量は、剤型、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、有核錠における3有効成分の総含有量を10~60質量%程度とするのが好ましく、20~50質量%とするのがより好ましく、25~35質量%とするのが特に好ましい。

【0016】

50

本発明の好ましい有核錠は、摩損度（累積回転数 100 回転）が 0.3 % 以下であるような外殻を有し、より好ましくは摩損度が 0.1 % 以下である外殻を有する有核錠である。ここで「摩損度」とは、通常製剤の技術分野で用いられる意味、すなわち成型された錠剤が、次工程であるコーティング、印刷、包装あるいは、市場・流通における振動や衝撃に耐えうるかどうかを知るため、回転ドラムを用いた摩損度試験機による錠剤重量の減少量で評価されるパラメーターであり、錠剤強度の指標である。具体的には、日本薬局方第 15 改正の参考情報「錠剤の摩損度試験法」に準じて電動機付きドラム（内径 287 ± 4 mm）の回転数を、例えば 1 分間に 24 ~ 26 回転するように調節し、一定回転後の錠剤重量を測定し、その開始時錠剤重量に対する減少量の百分率を計算したものを摩損度としている。本明細書では、累積回転数を 100 回転とした場合の摩損度を示し、25 rpm, 4 分の錠剤重量より計算する。累積回転数 100 回転の摩損度が 0.3 % 以下である場合を錠剤強度が高いと定義する。逆に 0.3 % より大きいものを錠剤強度が低いと定義する。本発明において含有される有効成分が抗癌剤ということもあり、一般的な薬剤よりも曝露リスクを更に低く抑えるためにも錠剤強度を高める必要があることから、通常の製剤よりも摩損度をより低く設定しておく方がよい。

10

#### 【0017】

本発明の好ましい有核錠は、高さ 1 m からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、より好ましくは高さ 2 m からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有する有核錠である。ここで「落下試験」とは、製造・流通等あるいは、自動分包機による調剤における振動や衝撃に耐えうるかどうかを知るために、通常製剤の技術分野において用いられている試験である。具体的には、錠剤を 1 m ~ 2 m の高さからステンレス板に自然落下させて、錠剤の割れ欠けや試験前後における質量減少率を確認する。また、本発明において「実質的に割れ欠けが生じない」とは、5 個の錠剤に対して落下試験を行った場合に、全く割れ欠けが生じず、且つ 5 個の錠剤における質量減少率が 0.1 % 未満である程度を意味する。

20

#### 【0018】

本発明の好ましい有核錠は、有核錠全体の崩壊時間が 120 秒以内である。具体的には、日本薬局方第 15 改正 一般試験法 崩壊試験法に従い崩壊試験を実施した時、その崩壊時間が 120 秒以内である有核錠である。この崩壊時間は、好ましくは 95 秒以内であり、更に好ましくは 80 秒以内である。口腔内速崩性有核錠とする場合、実際の口腔内での溶解・崩壊時間は、口腔内での摩擦、舌による運動の付加により、前記崩壊試験法での崩壊時間と同等あるいはそれより早くなる場合がある。なお、前記崩壊試験法を簡単にまとめると、次のようになる。試験器を受軸に取り付け、ピーカー中に入れ、1 分間 29 ~ 32 往復、振幅 53 ~ 57 mm で滑らかに上下運動を行うように調節する。試験器が最も下がったとき、下の網面がピーカーの底から 25 mm になるようにし、ピーカーに入れる水の量は、試験器が最も下がったとき、試験器の上面が液の表面に一致するようにする。液の温度は 37 ± 2 に保つ。試験器のガラス管に試料一錠を入れ、試験液に水を用い、補助盤を入れ、上下運動を行う。試料の残留物がガラス管内に認められなくなるまでの時間を測定し、崩壊時間とする。

30

#### 【0019】

口腔内における錠剤の崩壊は、唾液程度の少量の水分と舌と上顎との僅かな擦り力に大きく依存する。従って通常の錠剤に用いられる様な崩壊試験（日本薬局方第 14 改正 一般試験法 崩壊試験法）では、実際の口腔内での崩壊を反映しない。そのため、口腔内崩壊錠試験器として ODT-101（富山産業製）やトリコープテスト（岡田精工製）が開発、発売されており、これらを用いることにより、ヒトによる官能評価試験のデータとの相関性を考慮し、個人差なく、再現性よく、しかも簡便に測定できる（参考文献：Narazaki R., Harada T., et al., Chem. Pharm. Bull., 52, 704-707(2004)）。本発明の有核錠の口腔内崩壊錠試験器 ODT-101 により測定した崩壊時間は 20 秒以内が好ましく、16 秒以内がより好ましく、14 秒以内が特に好ましい。

40

#### 【0020】

50

本発明の好ましい有核錠は、日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法 ( $50 \text{ min}^{-1}$ 、試験液 水  $900 \text{ mL}$ ) により測定した溶出率 (CDHP、15分値) が  $90\%$  以上であり、 $95\%$  以上がより好ましく、 $97\%$  以上が特に好ましい。

【0021】

本発明の特に好ましい有核錠は、有核錠の摩損度 (累積回転数  $100$  回転) が  $0.3\%$  以下である外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が  $120$  秒以下である有核錠であり、さらに好ましくは、有核錠の摩損度 (累積回転数  $100$  回転) が  $0.2\%$  以下である外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が  $95$  秒以下である有核錠であり、

さらに好ましくは、有核錠の摩損度 (累積回転数  $100$  回転) が  $0.2\%$  以下であり、且つ高さ  $1 \text{ m}$  からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が  $95$  秒以下である有核錠であり、さらに好ましくは、有核錠の摩損度 (累積回転数  $100$  回転) が  $0.2\%$  以下であり、且つ高さ  $2 \text{ m}$  からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が  $95$  秒以下である有核錠であり、

さらに好ましくは、有核錠の摩損度 (累積回転数  $100$  回転) が  $0.2\%$  以下であり、且つ高さ  $2 \text{ m}$  からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が  $95$  秒以下であり、口腔内崩壊錠試験器 ODT-101 により測定した崩壊時間が  $20$  秒以内であり、日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法 ( $50 \text{ min}^{-1}$ 、試験液 水  $900 \text{ mL}$ ) により測定した溶出率 (CDHP、15分値) が  $90\%$  以上である有核錠であり、特に好ましくは、有核錠の摩損度 (累積回転数  $100$  回転) が  $0.2\%$  以下であり、且つ高さ  $2 \text{ m}$  からの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が  $95$  秒以下であり、口腔内崩壊錠試験器 ODT-101 により測定した崩壊時間が  $16$  秒以内であり、日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法 ( $50 \text{ min}^{-1}$ 、試験液 水  $900 \text{ mL}$ ) により測定した溶出率 (CDHP、15分値) が  $95\%$  以上である有核錠である。

【0022】

また、「硬度」は、錠剤強度を評価する1つの指標であり、USP記載の方法 TABLET BREAKING FORCE に準じて測定することができる。即ち、平行な2つの圧板の間で一定速度 ( $20 \text{ N/秒}$  以下または  $3.5 \text{ mm/秒}$  以下) にて、円形錠の場合は直径方向に加圧し、錠剤が破断したときの荷重を計測する。本発明有核錠における硬度としては、崩壊性とのバランスを鑑み、 $30 \text{ N} \sim 60 \text{ N}$  が好ましく、より好ましくは  $35 \text{ N} \sim 55 \text{ N}$  である。

【0023】

本発明有核錠の外殻に含有させる添加剤としては、錠剤強度向上させるために、例えば、結晶セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、好ましくは結晶セルロース、乳糖又はそれらの混合物であり、より好ましくは結晶セルロースと乳糖の混合物である。更に、崩壊性、溶出性を高めるために、崩壊剤、例えば、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、カルメロース、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を含有させることが好ましく、より好ましくはクロスポビドン及び/又は部分アルファー化デンプンである。

【0024】

本発明において、外殻成分に用いられる乳糖の量としては、 $30 \sim 65$  質量%用いることが好ましく、より好ましくは  $40 \sim 60$  質量%であり、特に好ましくは  $45 \sim 55$  質量%である。乳糖の量が  $30$  質量%より小さい場合は崩壊性が悪くなり、 $65$  質量%より大きい場合は摩損度が大きくなる傾向にある。結晶セルロースの量としては、 $30 \sim 50$  質量%用いることが好ましく、より好ましくは  $35 \sim 45$  質量%である。結晶セルロースの量が  $30$  質量%より小さい場合は摩損度が大きくなり、 $50$  質量%より大きい場合は崩壊性が悪くなり、かつ口当たりが悪くなる傾向にある。また、乳糖と結晶セルロースの量比については、錠剤の硬度、崩壊性、服用感のバランスを考慮すると、乳糖の量と結晶セルロースの量を質量比で  $1:0.5 \sim 1.5$  とすることがより好ましく、 $1:0.8 \sim 1.3$

とすることが特に好ましい。クロスポビドンの量としては、2.5～15質量%用いることが好ましく、より好ましくは2.5～7.5質量%である。部分アルファー化デンプンの量としては、2～7.5質量%、より好ましくは2.5～5質量%で用いることが好ましい。

#### 【0025】

本発明有核錠の内核については、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムからなる有効成分のみから構成することも可能である。有効成分の配合量としては、内核成分の50質量%～100質量%を占めることが可能であり、好ましくは70質量%～99質量%を占める。更に、適度な錠剤強度と崩壊性を与えるために、医薬上許容される結合剤及び/又は崩壊剤を適当量添加することができる。かかる結合剤としては、医薬製剤で用いられている結合剤であれば特に制限されないが、例えば、デンプンのり液、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L等）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（カルメロースナトリウム）、アラビアゴム、ゼラチン、寒天、トラガント、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられ、これらを一種又は二種以上組み合わせて用いてもよく、好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。結合剤の含有量は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムの合計量に対して、0.1～2.0質量%添加することができ、0.4～1.0質量%とするのがより好ましい。また、崩壊剤としては、例えば、カルメロース、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、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン等が挙げられ、これらを一種又は二種以上組み合わせて用いてもよく、好ましくはクロスポビドンである。崩壊剤の含有量は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムの合計量に対して、3～15質量%であるのが好ましい。

#### 【0026】

更に、内核に崩壊助剤を少量添加させることができ、崩壊助剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、モノオレイン酸ソルピタン、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール等が挙げられ、これらを一種又は二種以上組み合わせて用いてもよい。

#### 【0027】

本発明の有核錠には、先に記した添加剤の他に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製剤添加物を含んでいても良い。製剤添加物としては、一般に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、滑沢剤、着色剤、着香剤、及び矯味剤等を挙げることができる。滑沢剤としては、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、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク及びショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。着色剤としては、食用黄色5号色素、食用赤色2号色素、食用青色2号色素、食用レーキ色素、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、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、ハッカ等を挙げることができる。

#### 【0028】

本発明有核錠は、例えば、打錠機LIBRA 2 DC（菊水製作所製）、AP-MS-C型有核打錠機（畑鉄鋼所製）等の有核打錠機、更にはオートグラフAG-E50k（島津製作所製）等を用いて製造することができる。即ち、その一般的な製法としては大きく4段階からなり、(i)一部の外殻成分を臼内に供給、(ii)あらかじめ打錠しておいた内核の臼への供給、(iii)残りの外殻成分の臼への供給、(iv)臼内、上下杵間での加圧成形することにより製造することができる。また、国際公開2003-28706号パンフレッ

10

20

30

40

50

ト、J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng. 14(4), 12-21 (2005)等に記載の方法及び回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）の打錠機を用いて製造することもでき、内核と外殻の2重構造を持つ錠剤を高生産性でかつ容易に成型できることから当該製造方法が好ましい。即ち、本発明の有核錠は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、容易に製造することができる。このように、本発明の有核錠は、1台の打錠機で、一度に製造することができるため、従来のような煩雑な技術・工程を実施することなく、効率的に製造することができる。従って、従来の有核錠のような核の位置のずれがなく、外殻を極めて薄くすることが可能である。特に外殻の厚さを1mm以下とすることを可能とする。この外殻の薄層化も、有核錠の崩壊性の改善に貢献している。

10

#### 【0029】

本発明有核錠の形状は、掴み易い、または、服用時違和感の無い形状であればよく、その形状は特に限定されないが、一般的な医薬品と同様、円形もしくは楕円形の製剤とするのが好ましい。またその大きさは、口腔内に挿入可能で、咀嚼に困難を伴わない程度であればよい。例えば、円形錠であれば25mm以下程度であればよく、4～25mm、好ましくは6～16mm、さらに好ましくは7～12mmになるよう設計すればよい。製剤の高さは10mm以下程度であればよく、1～10mm、好ましくは1.5～7mm、さらに好ましく2～5mmになるよう設計すればよい。

#### 【0030】

20

内核の形状は、使用される杵の杵先形状に依存するものであるが、前記有核錠の形状に準ずる。内核の大きさは、有核錠全体の大きさに依存する場合が多く、内核の成型工程を円滑に行うためには、小さすぎるのは好ましくない。また、有核錠の崩壊性を改善するためには、外殻の成型に支障がない範囲で外殻に対して内核を大きくするのが好ましい。よって内核は、円形錠であれば24mm以下程度であればよく、3～24mm、好ましくは5～15mm、さらに好ましくは6～11mmになるよう設計すればよい。尚、内核は、必要に応じて、複数のパーツに分けることもできる。

#### 【0031】

外殻の厚さは、内核の大きさに応じて、摩損性が低く、有核錠の形状が外殻により保持できる厚さに設定すればよく、0.2～2mmの範囲内で設定するのが適当である。口腔内における速崩壊性を高めるためには、必要以上に外殻部分の錠剤強度を上げない方がよい。そのため、外殻の厚さは、摩損性の問題が出ない、すなわち、有核錠の形状が保持できる範囲で、できるだけ薄くするのが好ましく、0.5～1.5mmに設定するのが現実的で好ましい。

30

#### 【0032】

本発明有核錠としては、内核が3～24mm、外殻の厚さが0.2～2mm、製剤の高さが1～10mmである有核錠が好ましく、内核が5～15mm、外殻の厚さが0.5～1.5mm、製剤の高さが1.5～7mmである有核錠がより好ましく、内核が6～11mm、外殻の厚さが0.5～1.5mm、製剤の高さが2～5mmである有核錠が特に好ましい。

40

#### 【実施例】

#### 【0033】

以下に、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、当該実施例で使用されるテガフル及びギメラシルは大鵬薬品工業社製であり、オテラシルカリウムは住友化学工業社製である。また、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）は日本曹達社製であり、部分アルファー化デンプン及び結晶セルロースは旭化成ケミカルズ社製であり、ステアリン酸マグネシウムは太平化学社製であり、クロスボビドンはBASF社製である。

参考例1（内核成分の調製1）

流動層造粒機マルチプレックスMP-01（パウレック社製）を用いて、テガフル6

50



6.1 g、ギメラシル 19.15 g、オテラシルカリウム 64.75 g 及び乳糖 (Borculo Domo Ingredients社製) 150 g の混合物に、水 200.0 g を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0034】

参考例 2 (内核成分の調製 2)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 66.1 g、ギメラシル 19.15 g、オテラシルカリウム 64.75 g 及び乳糖 (Borculo Domo Ingredients社製) 150 g の混合物に、HPC 1.0 g を水 199.0 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0035】

参考例 3 (内核成分の調製 3)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 132.2 g、ギメラシル 38.3 g 及びオテラシルカリウム 129.5 g の混合物に、水 200 g を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0036】

参考例 4 (内核成分の調製 4)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 132.2 g、ギメラシル 38.3 g 及びオテラシルカリウム 129.5 g の混合物に、HPC 0.3 g を水 199.7 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0037】

参考例 5 (内核成分の調製 5)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 132.2 g、ギメラシル 38.3 g 及びオテラシルカリウム 129.5 g の混合物に、HPC 1.5 g を水 198.5 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0038】

参考例 6 (内核成分の調製 6)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 132.2 g、ギメラシル 38.3 g 及びオテラシルカリウム 129.5 g の混合物に、HPC 3.0 g を水 197.0 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0039】

参考例 7 (内核成分の調製 7)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 132.2 g、ギメラシル 38.3 g 及びオテラシルカリウム 129.5 g の混合物に、HPC 4.5 g を水 195.5 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0040】

参考例 8 (内核成分の調製 8)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 132.2 g、ギメラシル 38.3 g 及びオテラシルカリウム 129.5 g の混合物に、HPC 6.0 g を水 194.0 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0041】

参考例 9 (内核成分の調製 9)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 200 g、ギメラシル 58 g、オテラシルカリウム 196 g 及び部分アルファー化デンプン (旭化成ケミカルズ社製) 14 g の混合物に、HPC 4 g を水 396 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0042】

参考例 10 (内核成分の調製 10)

参考例 1 と同様の方法で、テガフル 200 g、ギメラシル 58 g 及びオテラシルカリウム 196 g の混合物に、HPC 4 g を水 396 g に溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

【0043】

10

20

30

40

50

## 実施例 1

オートグラフ A G - E 5 0 k ( 島津製作所製 ) を用いて、乳糖 ( MEGGLE Excipients & Technology社製 ) 5 9 . 8 8 m g 、結晶セルロース 6 0 m g およびステアリン酸マグネシウム 0 . 1 2 m g を混合したものを外殻とし、参考例 5 の造粒物 5 7 m g ( テガフルルとして 2 5 m g ) に部分アルファー化デンプン 2 . 8 4 m g およびステアリン酸マグネシウム 0 . 2 8 m g を添加した混合物を内核として、外殻第 1 層 3 0 m g 、内核 6 0 . 1 2 m g 、更に外殻第 2 層 6 0 m g の順に充填し、打錠圧 5 k N にて錠剤外径 8 m m の有核錠を調製した。得られた有核錠の断面に関する模式図を図 1 に示す。得られた有核錠の内核径は 6 m m であり、外殻の厚さ ( a ) は 1 m m であった。

【 0 0 4 4 】

10

## 実施例 2

オートグラフ A G - E 5 0 k ( 島津製作所製 ) を用いて、実施例 1 と同様に、乳糖 5 3 . 7 6 m g ( MEGGLE Excipients & Technology社製 ) 、結晶セルロース 6 0 m g 、クロスポビドン 6 m g およびステアリン酸マグネシウム 0 . 2 4 m g の割合で混合したものを外殻とし、参考例 5 の造粒物 5 7 m g ( テガフルルとして 2 5 m g ) に部分アルファー化デンプン 2 . 8 4 m g およびステアリン酸マグネシウム 0 . 2 8 m g を添加した混合物を内核として、外殻 1 2 0 m g 、内核 6 0 . 1 2 m g 、打錠圧 5 k N にて、テガフルル 2 5 m g を含有する有核錠を調製した。得られた有核錠の外径は 8 m m であり、内核径は 6 m m であり、外殻の厚さは 1 m m であった。

【 0 0 4 5 】

20

## 実施例 3

オートグラフ A G - E 5 0 k ( 島津製作所製 ) を用いて、参考例 1 ~ 4 及び 6 ~ 1 0 の内核成分を用いた以外は実施例 1 と同様の調製法で、所望の有核錠を調製した。

【 0 0 4 6 】

## 実施例 4

国際公開 2 0 0 3 - 2 8 7 0 6 号パンフレット記載の回転式圧縮成型機 ( 三和化学研究所製 ) を用いて、表 1 に示す割合で混合したものを外殻とし、参考例 1 0 の造粒物 5 7 . 2 5 m g ( テガフルル量として 2 5 m g ) にクロスポビドン 1 . 5 m g 、部分アルファー化デンプン 1 . 5 m g 、矯味剤 1 . 5 m g 、ステアリン酸マグネシウム 0 . 2 5 m g を添加した混合物を内核成分として、外殻第 1 層、内核 6 2 m g 、更に外殻第 2 層の順に充填 ( 外殻第 1 層の量 : 外殻第 2 層の量 = 3 5 : 8 5 ) し、打錠圧 4 k N にて錠剤外径 8 m m の有核錠 1 ~ 4 を調製した。

【 0 0 4 7 】

30

## 試験例 1

実施例 4 で得られた有核錠 1 ~ 4 につき、硬度、摩損度、口腔内崩壊試験および溶出試験を実施した。結果を表 1 に示す。結果、外殻成分について、直打用乳糖 3 4 ~ 6 4 質量 % 、結晶セルロース 3 0 ~ 5 0 質量 % 及びクロスポビドン 5 ~ 1 5 質量 % において、硬度、摩損度、口腔内崩壊性および溶出性の観点で優れた有核錠であることが確認できた。

【 0 0 4 8 】

&lt; 試験条件 &gt;

40

硬度 錠剤硬度計 T A B L E T T E S T E R 8 M 、 S h l e u n i g e r 製

摩損度 錠剤摩損度試験器 1 0 0 回転 ( 2 5 r p m 、 4 分間 )

崩壊試験 日本薬局方一般試験法崩壊試験法 試験液 水

口腔内崩壊試験 口腔内崩壊試験器 O D T - 1 0 1 、富山化学製 錘 2 0 m m 2 0 g 、回転数 7 5 r p m 、試験液 水

溶出試験 日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法 ( 5 0 m i n <sup>-1</sup> ) 、試験液 水 9 0 0 m L

【 0 0 4 9 】

【表 1】

外殻成分	有核錠1	有核錠2	有核錠3	有核錠4
乳糖 (DMV-Fonterra Excipients社製) (mg)	76.75	52.75	58.75	40.75
結晶セルロース (mg)	36	60	48	60
クロスポビドン (mg)	6	6	12	18
ステアリン酸マグネシウム (mg)	0.25	0.25	0.25	0.25
矯味剤、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計 (mg)	120	120	120	120
硬度 (N) n=3	41, 41, 41	52, 56, 57	51, 52, 54	53, 57, 58
摩損度 (%) 100回転	0.04	0.01	0.00	0.00
崩壊試験 (s)	77.8	68.5	78.1	71.6
口腔内崩壊試験器 (s)	13.3	13.1	15.1	14.5
溶出 (%) CDHP 15分値	97.0	95.8	96.9	94.5

10

20

## 【0050】

## 実施例 5

実施例 4 と同様の回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）を用いて、表 2 に示す割合で混合したものを外殻とし、実施例 4 と同様の調製法で内核成分を調製し、外殻第 1 層、内核 60 mg、更に外殻第 2 層の順に充填（外殻第 1 層の量：外殻第 2 層の量 = 35 : 85）し、打錠圧 4 kN にて錠剤外径 8 mm の有核錠 5 ~ 8 を調製した。

## 【0051】

## 試験例 2

実施例 5 で得られた有核錠 5 ~ 8 につき、硬度、摩損度、口腔内崩壊試験および溶出試験を実施した。結果を表 2 に示す。結果、直打用乳糖 39 ~ 59 質量%、結晶セルロース 30 ~ 50 質量%、クロスポビドン 2.5 ~ 7.5 質量% 及び部分アルファー化デンプン 2.5 ~ 7.5 質量% において、硬度、摩損度、口腔内崩壊性および溶出性の観点で優れた有核錠であることが確認できた。

30

## 【0052】

## &lt; 試験条件 &gt;

硬度 錠剤硬度計 TABLET TESTER 8M、Schleuniger 製

摩損度 錠剤摩損度試験器 PTF30ERA、PharmaTest Apparatebau 製 100回転（25 rpm、4 分間）

崩壊試験 日本薬局方一般試験法崩壊試験法 試験液 水

口腔内崩壊試験 口腔内崩壊試験器 ODT-101、富山化学製 錘 20 mm 20 g、回転数 75 rpm、試験液 水

40

溶出試験 日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法（50 min<sup>-1</sup>）、試験液 水 900 mL

## 【0053】

【表 2】

外殻成分	有核錠5	有核錠6	有核錠7	有核錠8
乳糖 (DMV-Fonterra Excipients社製) (mg)	58.75	70.75	46.75	46.75
結晶セルロース (mg)	48	36	60	60
クロスボビドン (mg)	6	9	9	3
部分アルファー化デンプン (mg)	6	3	3	9
ステアリン酸マグネシウム (mg)	0.25	0.25	0.25	0.25
矯味剤、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計 (mg)	120	120	120	120
硬度 (N) n=3	40, 40, 43	41, 42, 44	41, 43, 44	35, 35, 37
摩損度 (%) 100回転	0.0	0.12	0.06	0.13
崩壊試験 (s)	70.6	91.8	73.6	66.9
口腔内崩壊試験器 (s)	13.3	15.4	11.3	14.8
溶出 (%) CDHP 15分値	97.0	97.3	92.3	99.9

10

20

## 【0054】

## 実施例 6

実施例 4 と同様の回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）を用いて、表 3 に示す割合で混合したものを外殻とし、参考例 10 の造粒物 45 . 8 mg（テガフル量として 20 mg）にクロスボビドン 2 mg、部分アルファー化デンプン 0 . 4 mg、矯味剤 1 . 2 mg、ステアリン酸マグネシウム 0 . 2 mg を添加した混合物を内核成分として、外殻第 1 層、内核 49 . 6 mg、更に外殻第 2 層の順に充填（外殻第 1 層の量：外殻第 2 層の量 = 30 : 66）し、打錠圧 4 kN にて錠剤外径 8 mm の有核錠 9 ~ 12 を調製した。

30

## 【0055】

## 試験例 3

実施例 6 で得られた有核錠 9 ~ 12 につき、硬度、摩損度、口腔内崩壊試験および溶出試験を実施した。結果を表 3 に示す。結果、直打用乳糖 39 ~ 59 質量%、結晶セルロース 30 ~ 50 質量%、クロスボビドン 2 . 5 ~ 7 . 5 質量% 及び部分アルファー化デンプン 2 . 5 ~ 7 . 5 質量% において、硬度、摩損度、口腔内崩壊性および溶出性の観点で優れた有核錠であることが確認できた。

## 【0056】

【表 3】

外殻成分	有核錠9	有核錠10	有核錠11	有核錠12
乳糖 (DMV-Fonterra Excipients社製) (mg)	47	56.6	37.4	37.4
結晶セルロース (mg)	38.4	28.8	48	48
クロスポビドン (mg)	4.8	7.2	7.2	2.4
部分アルファー化デンプン (mg)	4.8	2.4	2.4	7.2
ステアリン酸マグネシウム (mg)	0.2	0.2	0.2	0.2
矯味剤、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計 (mg)	96	96	96	96

10

## 【0057】

## 試験例 4

実施例 5 で得られた有核錠 6 ~ 8 及び市販されている口腔内崩壊錠 (A 社、B 社、C 社、D 社、E 社) につき、1 m の高さからステンレス板に自然落下させる錠剤落下試験を実施した。結果を表 4 及び表 5 に示す。結果、有核錠 5 ~ 8 は市販されている口腔内崩壊錠と比べ、割れ欠け及び質量減少率ともに優れた有核錠であることが確認できた。

20

## 【0058】

## &lt; 試験条件 &gt;

錠剤落下試験 ステンレス板、高さ 1 m (5 個)

## 【0059】

【表 4】

		有核錠6	有核錠7	有核錠8
落下距離 1 m	5 錠中欠け数	0	0	0
	質量減少率 (%)	0.054	0.055	0.065
落下距離 2 m	5 錠中欠け数	0	0	0
	質量減少率 (%)	0.054	0.077	0.076

30

## 【0060】

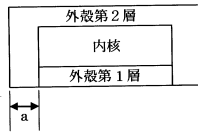
【表 5】

## 比較例

		A	B	C	D	E
落下距離 1 m	5 錠中欠け数	0	0	1	0	3
	質量減少率 (%)	0.12	0.1	10.13	0.1	0.13
落下距離 2 m	5 錠中かけ数	0	1	4	0	4
	質量減少率 (%)	0.12	0.13	33.77	0.12	0.48

40

【図 1】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 国際公開第03/028706(WO,A1)  
 中国特許出願公開第101711765(CN,A)  
 中国特許出願公開第1660105(CN,A)  
 中国特許出願公開第101380327(CN,A)  
 中国特許出願公開第102614183(CN,A)  
 池田和正,他,抗腫瘍剤「ティーエスワン」の薬理作用と体内動態,化学療法の領域,2001  
 年,Vol.17, No.7, Pages 1318-1331

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 A 6 1 K 9/00 - 9/72  
 A 6 1 K 31/00 - 31/80  
 A 6 1 K 47/00 - 47/48  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )