(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4848558号
(P4848558)

(45)発行日　平成23年12月28日(2011.12.28)　(24)登録日　平成23年10月28日(2011.10.28)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/155	(2006.01)	A61K	31/155
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20
A61K 47/38	(2006.01)	A61K	47/38
A61P 3/10	(2006.01)	A61P	3/10

請求項の数 6　(全 7 頁)

(21)出願番号　特願2001-136873(P2001-136873)
(22)出願日　平成13年5月8日(2001.5.8)
(65)公開番号　特開2002-326927(P2002-326927A)
(43)公開日　平成14年11月15日(2002.11.15)
審査請求日　平成19年12月20日(2007.12.20)

(73)特許権者　000109831
トーアエイヨー株式会社
東京都中央区八丁堀３丁目１０番６号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100068700
弁理士　有賀　三幸
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100089048
弁理士　浅野　康隆
(74)代理人　100101317
弁理士　的場　ひろみ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】塩酸メトホルミン含有速放性錠剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：
（Ａ）塩酸メトホルミン、
（Ｂ）２０℃における２質量％水溶液の粘度が２．０～１０．０mPasであるヒドロキシプロピルセルロース
を含有し、成分（Ａ）の含有量が、８５～９７．５質量％であることを特徴とする速放性錠剤。
【請求項２】
成分（Ｂ）の含有量が、２～１０質量％である請求項１記載の速放性錠剤。
【請求項３】
さらに（Ｃ）滑沢剤を含有する請求項１又は２記載の速放性錠剤。
【請求項４】
成分（Ａ）及び（Ｂ）を含む製剤原料混合粉末を、エタノールを用いて造粒した後、打錠して得られるものである請求項１～３記載のいずれか１項記載の速放性錠剤。
【請求項５】
第１３改正日本薬局方に規定された溶出試験法第２法（パドル法、回転数：５０ｒｐｍ、試験液：水）を行うとき、試験開始後１５分時点における塩酸メトホルミンの溶出率が８５％以上である請求項１～４のいずれか１項記載の速放性錠剤。
【請求項６】

（Ａ）塩酸メトホルミン及び（Ｂ）２０℃における２質量％水溶液の粘度が２．０～１０．０mPasであるヒドロキシプロピルセルロースを含む製剤原料混合粉末において、成分（Ａ）の含有量を、８５～９７．５質量％とし、当該製剤原料混合粉末を、エタノールを用いて造粒、乾燥した後、（Ｃ）滑沢剤を加えて打錠することを特徴とする速放性錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖尿病用薬である塩酸メトホルミンの速放性錠剤及びその製造方法に関する。

【０００２】

【従来の技術】

塩酸メトホルミンはビグアナイド系の血糖降下剤であり、２型糖尿病に対する経口糖尿病用薬として臨床の場で使用されている。さらに、近年米国において肥満２型糖尿病のインスリン抵抗性を有する患者に対し第一選択薬として汎用されたことから、国内においても塩酸メトホルミン製剤の需要が高まっている。

【０００３】

ところで、国内においては、塩酸メトホルミン２５０ｍｇを含有する普通錠が２品目販売されており、これらは１錠あたりの重量が３５０ｍｇ又は３８０ｍｇと大きく、服用に際して好ましいものとはいえなかった。

【０００４】

また、特表平１０－５０５６０４号には、有効成分として塩酸メトホルミンと、遅延剤としてヒドロキシプロピルセルロースなどのハイドロコロイド形成剤を含有してなる医薬調製物が開示されている。ここで、遅延剤は、錠剤からの塩酸メトホルミンの放出を４時間（０．５～１０時間）にわたり、コントロールしつつ遅延させることを目的に添加されている。さらに、打錠前の組成物の残留水分が０．５％未満であるときには、キャッピングが起き、打錠ができなかったことも記載されている。

【０００５】

一方、米国では、塩酸メトホルミンを５００ｍｇ、８５０ｍｇ又は１０００ｍｇを含有するフィルムコーティング錠剤が販売されている。このうち、グルコファージ錠（商品名、ブリストルマイヤーズ スクイブ社）は、塩酸メトホルミン、ポリビニルピロリドン及びステアリン酸マグネシウムからなる錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロースなどをコーティングしたものであり（Physicians' Desk Reference 55Editions 2001）、もともとの塩酸メトホルミンの含有量は多いが、賦形剤の添加を少なくすることにより、錠剤を小型化したものといえる。しかし、日本薬局方第１３改正の溶出試験（パドル法、回転数５０ｒｐｍ、試験液 水）を行うとき、試験開始後１５分時点における塩酸メトホルミンの溶出率は６０％以下であり、その放出性は速やかとはいえない。

【０００６】

塩酸メトホルミンを経口投与した場合、その吸収部位は、小腸上部の狭い部分に限局しており、例えば徐放性製剤とした場合に、塩酸メトホルミンの生体利用率が低下することが知られている。このため、塩酸メトホルミンの普通錠を設計する場合には、速放性を有する錠剤とすることが生体利用率の面で好ましいと考えられる。

【０００７】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、塩酸メトホルミンを速やかに溶出でき、錠剤を小型化するとともに、製造性及び保存による安定性に優れた錠剤を提供することにある。

【０００８】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、塩酸メトホルミンを有効成分とする錠剤について鋭意検討を重ねた結果、結合剤として、特定の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースを使用することにより、崩壊剤などの他の添加剤を特に加えることなく、塩酸メトホルミンを速やかに溶出でき

る錠剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００９】

すなわち、本発明は次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）塩酸メトホルミン、

（Ｂ）２０℃における２質量％水溶液の粘度が２．０～１０．０mPasであるヒドロキシプロピルセルロース

を含有することを特徴とする速放性錠剤を提供するものである。

また、本発明は、（Ａ）塩酸メトホルミン及び（Ｂ）２０℃における２質量％水溶液の粘度が２．０～１０．０mPasであるヒドロキシプロピルセルロースを含む製剤原料混合粉末を、エタノールを用いて造粒、乾燥した後、（Ｃ）滑沢剤を加えて打錠することを特徴とする速放性錠剤の製造方法を提供するものである。

【００１０】

【発明の実施の形態】

本発明においては、成分（Ａ）の塩酸メトホルミンは、１錠中に２５０～１０００ｍｇを含有することができるが、錠剤の服用感をよくするために、錠剤はできる限り小型であることが望ましい。このとき、錠剤中の塩酸メトホルミンの濃度は高く設定することとなり、８５～９７．５質量％、特に９０～９５質量％が好ましい。例えば、１錠中に塩酸メトホルミンを２５０ｍｇ含有する錠剤の場合、錠剤の重量は、８５質量％のときは約２９４ｍｇ、９０質量％のときは約２７８ｍｇとなり、小型化され、服用感が改善された錠剤とすることができる。

【００１１】

本発明に用いられる成分（Ｂ）の２０℃における２質量％水溶液の粘度が２．０～１０．０mPasであるヒドロキシプロピルセルロースは、結合剤として作用するものである。粘度の測定はＢ型粘度計を用いて行なわれる。

粘度が２．０～１０．０mPasの範囲であるヒドロキシプロピルセルロースを使用すると、塩酸メトホルミンの溶出はいずれの場合も速やかであるが、粘度の低いヒドロキシプロピルセルロースを用いる方が、より速やかな溶出を得ることができる。このため、なかでも粘度が２．０～５．９mPasのヒドロキシプロピルセルロースを使用するのが好ましく、さらに、粘度が２．０～２．９mPasのヒドロキシプロピルセルロースを使用するのがより好ましい。例えば、粘度が２．０～２．９mPasのヒドロキシプロピルセルロースとして、ＨＰＣ－ＳＳＬ（日本曹達）、粘度が３．０～５．９mPasのヒドロキシプロピルセルロースとして、ＨＰＣ－ＳＬ（日本曹達）、粘度が６．０～１０．０mPasのヒドロキシプロピルセルロースとして、ＨＰＣ－Ｌ（日本曹達）を使用することができる。

【００１２】

一方、粘度が１０．０mPasより高いヒドロキシプロピルセルロースとしては、１５０～４００mPasであるＨＰＣ－Ｍ（日本曹達）、１０００～４０００mPasであるＨＰＣ－Ｈ（日本曹達）などが挙げられるが、これらの使用は、特表平１０－５０５６０４号に開示されたように、錠剤からの塩酸メトホルミンの溶出を遅延させる結果が得られたほか、打錠する際にキャッピングの打錠障害が認められた。

【００１３】

本発明において、成分（Ｂ）のヒドロキシプロピルセルロースは、塩酸メトホルミンと混合したとき、良好な造粒及び打錠の製造性が得られるものであり、その錠剤中の濃度は、２～１０質量％、特に４～９質量％が好ましい。

【００１４】

また、本発明においては、良好な打錠性を確保するために、成分（Ａ）及び成分（Ｂ）を含む造粒物に、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤（Ｃ）を１種又は２種以上を混合した後、打錠操作を行うのが好ましい。錠剤中の滑沢剤の濃度は、０．５～３質量％、特に１～２質量％が好ましい。

【００１５】

さらに、本発明では、成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）の量的な関係を充足する限り、所望

により他の添加剤を含んでもよい。他の添加剤としては、乳糖、マンニトール、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、無水リン酸水素カルシウムなどが挙げられる。

【００１６】

本発明の速放性錠剤は、例えば成分（Ａ）及び成分（Ｂ）を含む製剤原料混合粉末を、エタノールで造粒、乾燥した後、滑沢剤を加えて打錠することによって製造することができる。この際の圧縮成形に使用する打錠機としては、通常の回転式打錠機を用いることができる。

【００１７】

なお、本発明によれば、打錠前の組成物の残留水分が０．５％未満（カールフィシャー法）である場合でも、良好に打錠することができる。

【００１８】

また、本発明の速放性錠剤は、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などの水溶性皮膜を施して、フィルムコーティング錠とすることができる。フィルムコーティング方法は、例えば、パンコーティング装置などを用いて、通常この分野で用いられる方法により行うことができる。

【００１９】

本発明の速放性錠剤としては、第１３改正日本薬局方による溶出試験法（パドル法、回転数５０ｒｐｍ、試験液 水）により試験するとき、試験開始後１５分時点で塩酸メトホルミンの溶出率が８５％以上となるのが好ましい。

【実施例】

次に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの例によって何ら限定されるものではない。

【００２０】

［実施例１］

錠剤の成分分量及び錠剤中の成分の濃度を表１に示す。

【００２１】

【表１】

成分	成分分量(mg)	濃度（質量%）
塩酸メトホルミン	250.0	92.6
ヒドロキシプロピルセルロース（2.0～2.9mPas*1、HPC-SSL）	17.3	6.4
タルク	1.35	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.35	0.5
合計	270.0	100.0

*1：２質量%水溶液をＢ型粘度計で測定（２０℃）

【００２２】

塩酸メトホルミン２３１．５ｇ及び粘度２．０～２．９mPasのヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＳＬ）１６．０ｇをハイスピードミキサー（深江工業）中で混合した後、エタノールで造粒した。造粒物を棚式乾燥機に移し、４５℃で６時間乾燥した。乾燥した造粒物は 目開き５９０ μｍの篩を用いて篩過した。これに、タルク１．２５ｇ及びステアリン酸マグネシウム１．２５ ｇを添加して混合した後、高速回転式打錠機（畑鐵工所）で、１錠重量を２７０ｍｇとして、打錠し、１錠中に塩酸メトホルミンを２５０ｍ含有する錠剤を製造した。造粒性及び打錠性のいずれも良好であった。なお、打錠前の造粒物及び錠剤の残留水分は、いずれも約０．３％であった。

【００２３】

［実施例２］

錠剤の成分分量及び錠剤中の成分の濃度を表２に示す。

【００２４】

【表２】

成分	成分分量(mg)	濃度(質量%)
塩酸メトホルミン	250.0	92.6
ヒドロキシプロピルセルロース (3.0～5.9mPas*1、HPC-SL)	17.3	6.4
タルク	1.35	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.35	0.5
合計	270.0	100.0

*1：測定法は表１と同じ

【００２５】
粘度３．０～５．９mPasのヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＬ）を用いた以外は、実施例１と同様に製造した。造粒性及び打錠性のいずれも良好であった。
【００２６】
［実施例３］
錠剤の成分分量及び錠剤中の成分の濃度を表３に示す。
【００２７】
【表３】

成分	成分分量(mg)	濃度(質量%)
塩酸メトホルミン	250.0	92.6
ヒドロキシプロピルセルロース (6.0～10.0mPas*1、HPC-L)	17.3	6.4
タルク	1.35	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.35	0.5
合計	270.0	100.0

*1：測定法は表１と同じ

【００２８】
粘度６．０～１０．０mPasのヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ）を用いた以外は、実施例１と同様に製造した。造粒性及び打錠性のいずれも良好であった。
【００２９】
［比較例１］
錠剤の成分分量及び錠剤中の成分の濃度を表４に示す。
【００３０】
【表４】

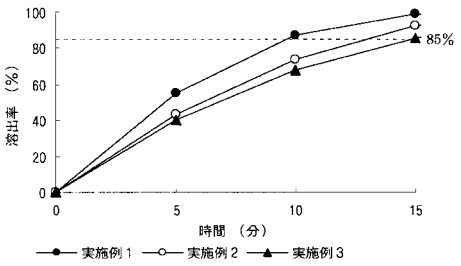
成分	成分分量(mg)	濃度(質量%)
塩酸メトホルミン	250.0	92.6
ヒドロキシプロピルセルロース (150～400mPas*1、HPC-M)	17.3	6.4
タルク	1.35	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.35	0.5
合計	270.0	100.0

*1：測定法は表１と同じ

【００３１】
粘度１５０～４００mPasのヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｍ）を用いた以外は、実施例１と同様に製造したが、キャッピングの打錠障害が見られた。

【００３２】
［試験例１］溶出試験
実施例１～３の錠剤について、試験液として３７℃に加温した水９００mLを用い、第１３改正日本薬局方による溶出試験法第２法（パドル法）により、毎分５０回転で試験を行なった（ｎ＝３）。溶出試験開始後５、１０、及び１５分後に、試験液１０mLを採取し、ＨＰＬＣ法（カラム：ＯＤＳ、移動相：１－ヘプタンスルホン酸ナトリウム・リン酸水素二カリウム／水・アセトニトリル混液、検出：紫外吸収２３２ｎｍ）により測定した。図１に示すように、いずれの錠剤も、試験開始後１５分時点における塩酸メトホルミンの溶出率は８５％以上であり、良好な速放性を示した。
【００３３】
［試験例２］保存安定性試験
実施例１及び２の錠剤について、ＰＴＰ包装し４０℃７５％ＲＨに２箇月間保存し、試験例1の溶出試験を行なった（ｎ＝３）。いずれの錠剤についても、錠剤外観にも変化はなかった。さらに、試験開始後１５分時点における塩酸メトホルミンの溶出率は８５％以上であった。このことから、保存安定性は良好であった。
【００３４】
【発明の効果】
本発明によれば、２０℃における２質量％水溶液の粘度が２．０～１０．０mPasの範囲であるヒドロキシプロピルセルロースを使用することにより、有効成分である塩酸メトホルミンが速やかに溶出できる錠剤が得られる。さらに、塩酸メトホルミンを８５質量％以上含有して小型化した錠剤を得ることができる。また、実生産性及び保存安定性に優れるなどの効果を奏する。
【図面の簡単な説明】
【図１】試験例１に記載した実施例１～３の錠剤の溶出試験結果を示す。

【図１】



フロントページの続き

(74)代理人 100117156
弁理士 村田 正樹
(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人
(72)発明者 松井 正
福島県福島市飯坂町湯野字田中１番地 トーアエイヨー株式会社福島研究所内
(72)発明者 湯浅 修一朗
福島県福島市飯坂町湯野字田中１番地 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

審査官 安居 拓哉

(56)参考文献 特開平１０－２７３４４０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００２／０４３７０４（WO，Ａ１）
特開昭６２－１２３１１７（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５０５６０４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/00-31/80
A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/48
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)