

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-59702

(P2019-59702A)

(43) 公開日 平成31年4月18日(2019.4.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2017-187417 (P2017-187417)
 (22) 出願日 平成29年9月28日 (2017. 9. 28)
 (11) 特許番号 特許第6271802号 (P6271802)
 (45) 特許公報発行日 平成30年1月31日 (2018. 1. 31)

(71) 出願人 000208145
 武田テバファーマ株式会社
 愛知県名古屋市中村区太閤1-24-11
 (74) 代理人 110000109
 特許業務法人特許事務所サイクス
 (72) 発明者 洞口 陽彦
 愛知県名古屋市中村区太閤一丁目24番1
 1号 武田テバファーマ株式会社内
 (72) 発明者 吉村 克弘
 愛知県名古屋市中村区太閤一丁目24番1
 1号 武田テバファーマ株式会社内
 Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 DD28H DD29
 DD38 EE06 EE16B EE32B EE32H
 EE41T FF06 FF36
 4C086 AA01 AA02 BC68 MA03 MA05
 MA35 MA52 NA03 ZA02

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠

(57) 【要約】

【課題】 ゾニサミドを有効成分として含む口腔内崩壊錠において、錠剤の吸湿性及び吸湿後の錠剤の溶出特性悪化を回避する手段を提供する。

【解決手段】 ゾニサミドを有効成分として含む口腔内崩壊錠であって、製剤用添加物として結晶セルロース及びトウモロコシデンプン含有せず、クロスボビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含み、錠剤の全質量に対してクロスボビドンの量が1質量%以上、10質量%以下である口腔内崩壊錠。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ゾニサミドを有効成分として含む口腔内崩壊錠であって、製剤用添加物として結晶セルロース及びトウモロコシデンプンを含むせず、クロスポビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含み、錠剤の全質量に対してクロスポビドンの量が1質量%以上、10質量%以下である口腔内崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、口腔内崩壊錠に関する。より具体的には、ゾニサミドを有効成分として含み、製剤中の水分量が抑制されており、かつ保存や流通に際して製剤の吸湿を抑制して溶出特性の悪化を防止することができる口腔内崩壊錠に関するものである。

10

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病の治療薬としてゾニサミド(1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホンアミド)を有効成分とする治療薬が用いられている。ゾニサミドを有効成分とする治療薬は2009年から日本で錠剤として販売されている。一方で、パーキンソン病患者は高齢者が多く、嚥下困難なことも知られていた。そのため、ゾニサミドをはじめとするパーキンソン病治療薬の口腔内崩壊錠に関する有用性については以前から注目されていた。そして、日本では、2014年にゾニサミドを有効成分とする口腔内崩壊錠が開発され、「トレリーフ(商標登録)OD錠」(大日本住友製薬株式会社 製造及び販売)として発売されている。

20

【0003】

上記のトレリーフOD錠は、製剤用添加物として、D-マンニトール(賦形剤)、トウモロコシデンプン(賦形剤)、結晶セルロース(賦形剤)、ポリビニルアルコール部分けん化物(結合剤)、及びステアリン酸マグネシウム(滑沢剤)などを含み、崩壊剤を含有しない錠剤型の固形製剤であり、崩壊時間は約0.4分、口腔内崩壊時間は20~30秒である。トレリーフOD錠における結晶セルロース、D-マンニトール、及びステアリン酸マグネシウムの製剤中での役割や影響については鷹取の報告があり、結晶セルロースの吸水性が口腔内崩壊時のマウスフィールに影響することが教示されている(第2回 製剤テクニカルセミナー 錠剤技術のイノベーション、株式会社菊水製作所主催、2015年10月2日、新・都ホテル「陽明殿」

30

、「トレリーフOD錠の開発における添加剤の役割」、大日本住友株式会社 鷹取 敏仁、pp.98-120)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】トレリーフOD錠25mg及び50mgの添付文書、2017年8月改訂(第2版)

【非特許文献2】第2回 製剤テクニカルセミナー 錠剤技術のイノベーション、株式会社菊水製作所主催、2015年10月2日、新・都ホテル「陽明殿」、「トレリーフOD錠の開発における添加剤の役割」、大日本住友株式会社 鷹取 敏仁、pp.98-120

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

トレリーフOD錠自体は良好な溶出特性を有しているが、本発明者らは空気中の水分を吸収し、その結果として溶出特性が悪化するという問題を有していることを確認した。具体的には、本発明者らの研究によれば、トレリーフOD錠25mg(包装から取り出した直後の水分量:1.9%)を25 65%(解放)及び25 75%RH(開放)の条件下で3日間放置すると錠剤中の平衡水分量がそれぞれ3.0%及び3.9%に上昇してしまうことが判明した。また、水分を吸収した上記の錠剤(25 75%RHの開放条件下で3日間放置したもの)をさらに70 75%RHで8日間保存すると、顕著な溶出特性の悪化を呈する(包装から取り出した直後の錠剤の30、45、及び60分後の有効成分の溶出率がそれぞれ91.2%、95.3%、及び96.5%であるのに対して、水分

50

値3.8%の錠剤ではそれぞれ21.5%、31.8%、及び41.3%に低下する)。

【0006】

なお、トレリーフOD錠の包装中には乾燥剤(塩化カルシウム)が同封されているので、トレリーフOD錠が空気中の水分により何らかの悪影響を受けることは推定できるものの、本出願人が知る限り、上記の問題を報告した刊行物は存在しておらず、この問題は当業者に明確に認識されているものではない。

【0007】

従って、本発明の課題は、ゾニサミドを有効成分として含む口腔内崩壊錠において、上記の問題を回避する手段を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、トレリーフOD錠に含まれる結晶セルロース及びトウモロコシデンプンが錠剤の吸湿性に関与していること、及び、これらの添加剤を使用せずに、クロスビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用い、かつクロスビドンの量を特定の範囲に調節して口腔内崩壊錠を製造することにより、吸湿性を顕著に改善することができることを確認した。例えば、上記の口腔内崩壊錠を25～75%RHの開放条件で放置し、水分を吸収させた後に安定性試験に供した場合には、溶出特性が吸湿前に比べて実質的に変化しないことを見いだした。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0009】

すなわち、本発明により、ゾニサミドを有効成分として含む口腔内崩壊錠であって、製剤用添加物として結晶セルロース及びトウモロコシデンプンを含有せず、クロスビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含み、錠剤の全質量に対してクロスビドンの量が1質量%以上、10質量%以下である口腔内崩壊錠が提供される。

【発明の効果】

【0010】

本発明の口腔内崩壊錠は、保存又は流通時の吸湿性が改善されており、吸湿による溶出特性の変化が回避されている。本発明の口腔内崩壊錠は流通に際して包装内に乾燥剤を配置する必要がないことから、経済的にも有利である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】例2に従い、加湿により水分を吸収した本発明の錠剤(25～75%RHの開放条件下で3日間放置したもの)をさらに70%RHで8日間保存し、溶出特性を日本薬局方の溶出試験法に従って測定し、製造直後の錠剤の溶出特性と比較した結果を示した図である。

【図2】加湿により水分を吸収したトレリーフOD錠25mgについて同様に溶出特性を測定し、包装から取り出した直後の錠剤と比較した結果を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の錠剤の有効成分であるゾニサミド(1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホンアミド)を有効成分とする錠剤はすでに市販されており(「トレリーフ(登録商標)錠」、
「トレリーフ(登録商標)OD錠、大日本住友製薬株式会社)、ゾニサミドは当業者であれば容易に入手することができる。

【0013】

本発明の錠剤は、製剤用添加物として結晶セルロース及びトウモロコシデンプンを含有せず、クロスビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含み、かつ錠剤の全質量に対してクロスビドンの量が1質量%以上、10質量%以下であることを特徴としている。

【0014】

本発明の錠剤は、クロスビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含み、錠剤の全質量に対してクロスビドンの量は1質量%以上、10質量%以下である。好まし

10

20

30

40

50

くは錠剤の全質量に対するクロスボイドンの量は2質量%以上、5質量%以下である。本発明の錠剤は、結晶セルロース及びトウモロコシデンプンを含むが、例えば、賦形剤を配合したい場合にはD-マンニトールなどを用いることができる。

【0015】

本発明の錠剤の製造に際しては、錠剤の製造に通常使用される製剤用添加物として、例えば、コーティング剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、又は甘味剤などの1種又は2種以上を使用することができる。コーティング剤としては、例えば、エチルセルロースやタルクなどを用いることができ、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール(部分けん化物又は完全けん化物)などを用いることができ、流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸などを用いることができ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどを用いることができ、甘味剤としては、例えば、アスパルテームなどを用いることができるが、製剤用添加物の種類や使用可能な製剤用添加物はこれらに限定されることはない。

10

【0016】

本発明の錠剤の製造方法は特に限定されず、有効成分及び製剤用添加物を含む混合物を用いて通常の造粒工程及び圧縮成型工程を経て製造することができる。例えば、有効成分を含む顆粒と、崩壊性を改善するための顆粒とを別々に調製し、両者を混合した後に圧縮成型することもできる。

【0017】

この場合、有効成分を含む顆粒は、有効成分とともにD-マンニトール及び軽質無水ケイ酸を含む混合物から造粒物を調製し、この造粒物をエチルセルロース及びタルクでコーティングして有効成分の苦味をマスキングした顆粒とすることが好ましい。崩壊性を改善するための顆粒は、D-マンニトール、ポリビニルアルコール(完全けん化物)、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを含む顆粒であることが好ましい。このような顆粒としては、例えば、Smart EX(登録商標) OD50(フロイント産業株式会社)など市販のものを用いることもできる。

20

【0018】

有効成分を含む顆粒と崩壊性を改善するための顆粒とを混合し、クロスボイドン及びステアリン酸マグネシウムを混合し、得られた混合物を圧縮成型することにより、本発明の好ましい形態の錠剤を製造することができる。もっとも、本発明の錠剤の製造方法は上記の製造方法に限定されることはない。

30

【0019】

本発明の錠剤の形状、質量、及び硬度などは特に限定されないが、口腔内崩壊錠としての適用に適するように、通常は7~10 mm程度の直径、好ましくは8 mm程度の直径を有し、厚みを3~4 mm程度とした平型や碁石型などの錠剤として提供することが好ましい。また、一錠あたりの質量を180~250 mg、好ましくは200 mgとなるように調製することができ、錠剤硬度を6~12 kgf程度、好ましくは9~11 kg程度とすることができる。このようにして提供される本発明の錠剤の崩壊時間は、通常は約0.2分程度であり、口腔内崩壊時間は20~30秒程度である。

【0020】

錠剤中の水分の測定方法は特に限定されないが、一般的には赤外線水分計、カールフィッシャー法などにより容易に測定することができる。好ましくは赤外線水分計を用いることができる。また、水分を測定する錠剤は適切な条件で適切な期間に保管されている錠剤であれば特に問題はなく、錠剤の製造直後の未包装の錠剤のほか、適宜の包装を施した包装品であって、流通前の保管状態にある錠剤、又はすでに流通段階にある錠剤若しくは流通段階において保管されている錠剤などであって、通常の保管条件又は流通条件に置かれたものを意味している。本発明の錠剤中の水分量については、特に限定されないが、具体的には、製造から3か月以内において錠剤中の水分量を測定した場合に、錠剤の水分含有量が錠剤の全質量に対して1.5%以下であり、好ましくは1.0%以下である。

40

また、具体的な水分値を測定する錠剤は、例えば製造から3か月以内の錠剤である。

【0021】

50

本発明の錠剤は、製造後に通常の包装を施すことができる。包装は一次包装及び二次包装を含んでいてもよい。一次包装としてはPP(ポリプロピレン)、PVC(塩化ビニル)、PVDC(塩化ビニリデン)、又はPCTFE(ポリクロロテトラフルオロエチレン)などのシート、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる複合シートなどを用いることができるが、これらに限定されることはない。また、二次包装としては、一般的にはアルミピロー包装を用いることができる。

【実施例】

【0022】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

【0023】

例1：本発明の錠剤の製造

エチルセルロース(6質量部)をエタノールに溶解させた溶液とタルク(1.5質量部)を水に懸濁させた懸濁液を混合してコーティング液を調製した。ゾニサミド(25質量部)、D-マンニトール(1.5質量部)、軽質無水ケイ酸(0.5質量部)、及びアスパルテーム(0.5質量部)を流動層造粒機に投入して、先に調製したコーティング液を用いて流動層造粒し、得られた造粒物を乾燥した。この造粒物にSmart EX(登録商標) OD50(155.4質量部、フロイント産業株式会社：D-マンニトール、ポリビニルアルコール(完全けん化物)、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含む)、クロスポビドン(6質量部)、及びアスパルテーム(2質量部)を加えて混合した。さらに、この混合物にステアリン酸マグネシウム(1.6質量部)を加えて混合して打錠用の顆粒とし、ロータリー打錠機を用いて圧縮成型して口腔内崩壊錠(有効成分25 mg、直径8 mm及び厚み3.85 mmの碁石状、質量200 mg/錠、硬度約10 kgf)を調製した。この錠剤にPVC/PVDC/PVCの一次包装及びアルミピローの二次包装を施した。

【0024】

例2：本発明の錠剤の吸湿性

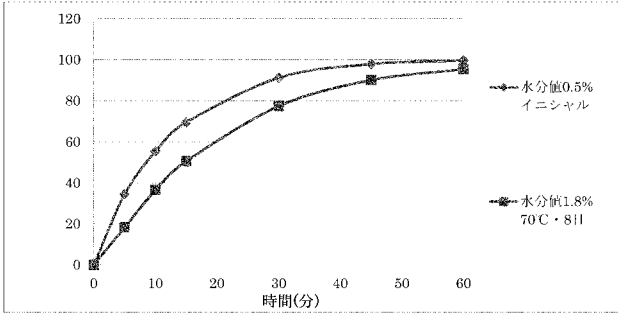
製造直後の本発明の錠剤(包装前)に含まれる水分量を赤外線水分法により測定したところ0.8%であった。また、本発明の錠剤を25 65%RH(開放)及び25 75%RH(開放)の条件下で3日間放置したところ、錠剤中の平衡水分量はそれぞれ1.5%及び1.8%であった。一方、トレリーフOD錠25 mg(大日本住友製薬株式会社)を包装から取り出し、放置することなく直ちに水分量を赤外線水分法により測定したところ1.9%であった。また、トレリーフOD錠25 mgを包装から取り出した後に25 65%RH(開放)及び25 75%RH(開放)の条件下で3日間放置したところ、錠剤中の平衡水分量はそれぞれ3.0%及び3.8%であった。

【0025】

例3：加湿後の本発明の錠剤の溶出特性

例2に従って、加湿により水分を吸収した本発明の錠剤(25 75%RHの開放条件下で3日間放置したもの、水分1.8%)をさらに70 で8日間保存し、溶出特性を日本薬局方の溶出試験法に従って測定し、製造直後の錠剤の溶出特性と比較した。結果を図1に示す。製造直後の錠剤(水分0.8%)の30、45、及び60分後の有効成分の溶出率はそれぞれ91.2%、97.9%、及び99.7%であるのに対して、加湿後、更に70 の恒温恒湿器で保管した本発明の錠剤ではそれぞれ77.4%、90.1%、及び95.4%であった。一方、加湿後、更に70 の恒温恒湿器で保管したトレリーフOD錠25mg(水分3.8%)について同様に溶出特性を測定したところ、包装から取り出した直後の錠剤(水分1.9%)の30、45、及び60分後の有効成分の溶出率がそれぞれ91.2%、95.3%、及び96.5%であるのに対して、加湿後、更に70 の恒温恒湿器で保管したでは溶出率がそれぞれ21.5%、31.8%、及び41.3%に低下していた(図2)。

【 図 1 】



【 図 2 】

