

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7317940号
(P7317940)

(45)発行日 令和5年7月31日(2023.7.31)

(24)登録日 令和5年7月21日(2023.7.21)

| | |
|--------------------------|----------------|
| (51)国際特許分類 | F I |
| C 0 9 D 171/00 (2006.01) | C 0 9 D 171/00 |
| C 0 9 D 129/04 (2006.01) | C 0 9 D 129/04 |
| C 0 9 D 7/63 (2018.01) | C 0 9 D 7/63 |
| C 0 9 D 7/65 (2018.01) | C 0 9 D 7/65 |
| A 6 1 K 9/32 (2006.01) | A 6 1 K 9/32 |

請求項の数 3 (全12頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------------|-----------------------------|----------|--|
| (21)出願番号 | 特願2021-504082(P2021-504082) | (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 | 令和2年3月2日(2020.3.2) | (74)代理人 | 110000408 弁理士法人高橋・林アンドパートナーズ |
| (86)国際出願番号 | PCT/JP2020/008709 | (72)発明者 | 伊豆井 航 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 | WO2020/179736 | (72)発明者 | 中道 克樹 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 | 令和2年9月10日(2020.9.10) | (72)発明者 | 松川 卓也 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 |
| 審査請求日 | 令和3年9月1日(2021.9.1) | | |
| (31)優先権主張番号 | 特願2019-38589(P2019-38589) | | |
| (32)優先日 | 平成31年3月4日(2019.3.4) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 日本国(JP) | | |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フィルムコーティング組成物及び固形製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーおよび増粘剤を含有し、
前記増粘剤は、キサントガム、ローカストビーンガム、LMペクチン、HMペクチン、カラギーナン、カラギーナン、ジェランガム、及び、カルボキシビニルポリマーからなる群から選ばれる1つ以上であり、

前記ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーに対して、前記増粘剤を5重量%以上20重量%以下含有するフィルムコーティング組成物。

【請求項2】

主薬を含む素錠と、
前記素錠の外側に配置され、請求項1に記載のフィルムコーティング組成物で構成された被覆層と、を含む固形製剤。

【請求項3】

直径または長径が5mm以上20mm以下、または1mm以上4mm以下である、請求項2に記載の固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フィルムコーティング組成物及び固形製剤に関する。

10

20

【背景技術】

【0002】

経口投与される固形製剤には、主薬による不必要な暴露の防止や、主薬の苦味等をマスキングする目的で、製剤の外表面をフィルムでコーティングした製剤も多い。また、近年では、服用性の観点から、例えば、素錠をゲル化剤でコーティングした製剤の検討が行われている。

【0003】

例えば、特許文献1には、口腔内で錠剤同士のまとまりがよくなり嚥下しやすくなる技術として、a)カルボキシビニルポリマーおよびアルギン酸ナトリウムからなる群から選択される第1の増粘剤；b)多価金属化合物；c)溶媒を除く全成分中の10～40質量%であるキサントガム、グアーガムおよびアルギン酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも1種以上の第2の増粘剤（ただし、第1の増粘剤がアルギン酸ナトリウムである場合に、第2の増粘剤はアルギン酸ナトリウムではない）；d)溶媒を除く全成分中の5～35質量%であるヒドロキシプロピルメチルセルロース；ならびにe)溶媒を除く全成分中の10～50質量%である、水100gに対する20の溶解度が30g以上の糖又は糖アルコール；を含み、f)アルコールを、または水とアルコールを溶媒として含むコーティング用組成物が記載されている。

【0004】

また、特許文献2には、固形製剤に有用な、優れた成形性（硬度）及び滑り性等を付与するために、糖アルコール、及び、水に触れると滑り性を示すゲル化剤を含み、粒子組成物の表面の一部または全体がゲル化剤によって被覆されていることを特徴とする易服用性固形製剤用粒子組成物が記載されている。特許文献3には、嚥下性を向上するために、水溶性高分子と、グアーガムとを含み、水にグアーガムを1%w/wの濃度で2時間分散させ、25でBrookfield RVTを用いて測定したときに約700cPの最小粘度を有し、グアーガムが、フィルムコーティング組成物を含む水性分散液でコーティングされた素錠に少なくとも約0.25重量%の重量増加を与え、a)約3未満の静止摩擦係数；又はb)5未満の運動摩擦係数の少なくとも1つを有する粉末状のフィルムコーティング組成物が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特許第5426018号公報
国際公開第2017/057147号
国際公開第2018/026596号

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】本発明の一実施例に係る最大応力の測定方法を示す模式図である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の一実施形態は、服用しやすい固形製剤のためのフィルムコーティング組成物を提供する。また、本発明の一実施形態は、服用しやすい固形製剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一実施形態によると、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーおよび増粘剤を含有するフィルムコーティング組成物が提供される。

【0009】

前記増粘剤は、キサントガム、ローカストビーンガム、ベクチン、カラギーナン、グアーガム、ジェランガム、及び、カルボキシビニルポリマーからなる群から選ばれる1つ以上であってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

また、本発明の一実施形態によると、主薬を含む素錠と、前記素錠の外側に配置され、請求項1に記載のフィルムコーティング組成物で構成された被覆層と、を含む固形製剤が提供される。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 1 】

本発明の一実施形態によると、服用しやすい固形製剤のためのフィルムコーティング組成物を提供することができる。また、本発明の一実施形態によると、服用しやすい固形製剤を提供することができる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 2 】

[フィルムコーティング組成物]

本発明の一実施形態に係るフィルムコーティング組成物は、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーと、増粘剤とを含む。増粘剤としては、キサンタンガム、ローカストビーンガム、ペクチン、カラギーナン、グアーガム、ジェランガム、及び、カルボキシビニルポリマー等を例示することができるが、これらに限定されるものではない。これらの増粘剤は、適宜1つ以上を組み合わせて用いることができる。また、一実施形態において、増粘剤は、キサンタンガム、カラギーナン、及び、カルボキシビニルポリマーからなる群から選択される1以上であってもよい。

【 0 0 1 3 】

[固形製剤]

一実施形態において、フィルムコーティング組成物を用いて、主薬を含む素錠の外表面をコーティングすることができる。即ち、素錠の外側にフィルムコーティング組成物が固化した被覆層が配置される。なお、コーティングする素錠は特には限定されず、円形錠に限らず、楕円や多角形などの異形錠であってもよい。また、一般的な大きさの錠剤でもよく、ミニタブレットでもよい。ここで、一般的な大きさの錠剤は、例えば、直径または長径が5 mm以上20 mm以下であることができる。ミニタブレットは、直径または長径は5 mm未満であり、例えば、1 mm以上4 mm以下であることができる。

【 0 0 1 4 】

一般に、錠剤の大きさは、小さいほど嚥下しやすいことが知られており、直径8 mmを超えると飲み込みにくさを感じると言われている。また、取り扱い易さも考慮すると、嚥下機能の低下した高齢者の服薬に適した錠剤サイズは、円形錠の場合、直径7～8 mmであることも知られている。本願発明のフィルムコーティング組成物で被覆された固形製剤は、これを超える大きさであっても、唾液等の水に濡れると、表面がゲル化し滑りやすくなり、喉を通る際の抵抗が減少して飲み込みやすくなる他、薬物由来の苦味などの味のマスクングすることも可能である。また、本願発明のフィルムコーティング組成物は、一般的に汎用される大きさの錠剤だけでなく、直径1～4 mm程度のミニタブレットにも応用が可能である。ミニタブレットは、用量調節がしやすく、小児や高齢者でも飲み込みやすい剤形として近年注目されている。本願発明のフィルムコーティング組成物で被覆されたミニタブレットは、口腔内に張り付かず、複数の錠剤をまとめて服用することができる。また、一実施形態において、本願発明のフィルムコーティング組成物は、シンプルな処方構成ながら、固形製剤の崩壊性、フィルムコーティング層の溶解速度、あるいは、味をマスクングする程度などの製剤学的性質の調整が容易であり、所望の固形製剤を簡便に製造することが可能である。

【 0 0 1 5 】

[フィルムコーティング組成物の製造方法]

本発明の一実施形態に係るフィルムコーティング組成物は、公知の製造方法により製造することができる。一実施形態において、フィルムコーティング組成物は、例えば、溶媒にポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、増粘剤、必要に応じて医薬的に許容される添加剤を溶解又は分散して、フィルムコーティング組成物を調

10

20

30

40

50

製してもよい。使用する溶媒は、フィルムコーティングに汎用されるものであれば良く、例えば、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、水、またはこれらの混合物が含まれる。また、使用する増粘剤の量は、増粘剤の種類によって適宜増減することが可能である。ただし、増粘剤の量が多いと、フィルムコーティング組成物の粘性が高くなり過ぎ、素錠にコーティングを施すことが物理的に困難となる場合がある。よって、適切な増粘剤の量はその種類によって異なるが、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーよりも少ないことが好ましく、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーに対して、概ね1重量%以上20重量%以下、1重量%以上10重量%以下、あるいは、2%重量以上7%重量以下であることがより好ましい。

【0016】

[固形製剤の製造方法]

本発明の一実施形態に係るフィルムコーティング組成物を用いて、公知の製造方法により、被覆層を有する固形製剤を製造することができる。例えば、コーティング装置を用いて、フィルムコーティング組成物を素錠に噴霧してコーティングを施し、溶媒を除去して、被覆層を有する固形製剤を製造してもよい。

【実施例】

【0017】

[比較例1(素錠)]

乳糖水和物 158.0 kg、結晶セルロース 39.6 kg、ステアリン酸マグネシウム 2.4 kg を混合機にて混合し、得られた混合末をロータリー式打錠機で打錠し、錠剤(1錠あたり265 mg、(直径)9 mm、厚さ4.5 mm)を得た。

【0018】

[実施例1、3、5~9、11~13、15、参考例1~4]

本発明の実施例1、3、5~9、11~13、15、参考例1~4として、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー(Kollicoat(登録商標)IR、BASF)、増粘剤及びその他の添加剤を水/エタノール混液(8:2)に溶解・分散し、フィルムコーティング組成物を調製した。なお、一例として、キサントガム、カラギーナン、カラギーナン、ローカストビーンガム、LMペクチン、HMペクチン、グアーガム、ジェランガム及びカルボキシビニルポリマーから選択される増粘剤について検討した。実施例1、3、5~9、11~13、15、参考例1~4のフィルムコーティング組成物の組成を表1~3に示す。コーティング装置(LABO、フロイント産業株式会社)にて、比較例1で得られた素錠(9 mm)にフィルムコーティング組成物を固形分として錠剤あたり3 w/w%相当となるように噴霧し、実施例1、3、5~9、11~13、15、参考例1~4の固形製剤を得た。

【0019】

実施例1、3、5~9、11~13、15、参考例1~4のフィルムコーティング組成物の組成を表1~3に示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

| | 実施例 1 | 参考例 1 | 実施例 3 | 参考例 2 | 実施例 5 |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ホリビニルアルコール・ホリエチレングリコール・グラフトコポリマー | 9.5 | 9.75 | 9.5 | 7.75 | 7.5 |
| キサントガム | 0.5 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |
| ローカストビーンガム | - | - | 0.25 | - | - |
| 酸化チタン | - | - | - | 1 | 1 |
| タルク | - | - | - | 1 | 1 |
| (水/エタノール=8/2) | (100) | (100) | (100) | (100) | (100) |
| 合計 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 最大応力(滑り性, N) | 2.8 | 3.1 | 2.5 | 2.9 | 2.6 |
| 崩壊時間(sec) | 354 | 313 | 298 | 330 | 407 |
| フィルムコーティング層の溶解時間(sec) | 239 | 198 | 183 | 215 | 292 |

※表中の単位は w/w%を示す。

【 0 0 2 0 】

【表 2】

| | 実施例 6 | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 | 参考例 3 |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ホリビニルアルコール・ホリエチレングリコール・グラフトコポリマー | 9.5 | 9.5 | 9.5 | 7.5 | 9.75 |
| Iカラギーナン | 0.5 | - | - | - | - |
| Kカラギーナン | - | 0.5 | - | - | - |
| ローカストビーンガム | - | - | - | - | 0.25 |
| カルボキシビニルポリマー | - | - | 0.5 | 0.5 | - |
| 酸化チタン | - | - | - | 1 | - |
| タルク | - | - | - | 1 | - |
| (水/エタノール=8/2) | (100) | (100) | (100) | (100) | (100) |
| 合計 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 最大応力(滑り性, N) | 2.6 | 2.7 | 2.5 | 3.1 | 2.5 |
| 崩壊時間(sec) | 258 | 272 | 817 | 626 | 140 |
| フィルムコーティング層の溶解時間(sec) | 143 | 157 | 702 | 511 | 25 |

※表中の単位は w/w%を示す。

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 3】

| | 実施例 11 | 実施例 12 | 実施例 13 | 参考例 4 | 実施例 15 |
|----------------------------------|--------|--------|--------|-------|--------|
| ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー | 9.5 | 9.5 | 9.5 | 9.5 | 9.5 |
| ローカストビーンガム | 0.5 | - | - | - | - |
| LMペクチン | - | 0.5 | - | - | - |
| HMペクチン | - | - | 0.5 | - | - |
| グアーガム | - | - | - | 0.5 | - |
| ジェランガム | - | - | - | - | 0.5 |
| (水/エタノール=8/2) | (100) | (100) | (100) | (100) | (100) |
| 合計 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 最大応力(滑り性, N) | 2.5 | 2.6 | 3.4 | 2.8 | 2.7 |
| 崩壊時間(sec) | 147 | 156 | 181 | 140 | 137 |
| フィルムコーティング層の溶解時間(sec) | 32 | 41 | 66 | 25 | 22 |

※表中の単位は w/w% を示す。

【0022】

[比較例 2 ~ 7]

比較例 2 として、増粘剤を含まず、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーのみを用いて、フィルムコーティング組成物を製造した。比較例 3 として、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーと増粘剤を同量用いて、フィルムコーティング組成物を製造した。比較例 4 ~ 7 として、実施例 1、3、5 ~ 9、11 ~ 13、15、参考例 1 ~ 4 に用いたポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーに替えて、ヒプロメロース（以下、HPMC とも称する。）又はヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPC とも称する。）を用いて、フィルムコーティング組成物を製造した。比較例 4 ~ 7 のフィルムコーティング組成物は、実施例 1、3、5 ~ 9、11 ~ 13、15、参考例 1 ~ 4 に用いたポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを HPMC（TC-5（登録商標）M、信越化学工業株式会社）又は HPC（SSL、信越化学工業株式会社）に変更したこと、及びその他の添加剤を添加したこと以外は、実施例 1、3、5 ~ 9、11 ~ 13、15、参考例 1 ~ 4 と同様の製造方法を用いて製造した。比較例 2 ~ 7 のフィルムコーティング組成物の組成を表 4 ~ 5 に示す。なお、比較例 3 ~ 5 のフィルムコーティング組成物は、粘度が非常に高く調製が困難であり、固形製剤を製造することが不可能であった。コーティング装置（LABO、フロイント産業株式会社）にて、比較例 1 で得られた素錠（9 mm）にフィルムコーティング組成物を固形分として錠剤あたり 3 w/w% 相当となるように噴霧し、比較例 2、6 及び 7 の固形製剤を得た。

【0023】

[比較例 8]

比較例 8 として、特許文献 1 に記載された 実施例 1 に準じて、フィルムコーティング組成物を製造した。具体的には、HPMC、HPC、カルボキシビニルポリマー、塩化カルシウム二水和物、ジェットミル粉碎したキサントガム及びジェットミル粉碎したエリスリトールをエタノールに分散し、比較例 8 のフィルムコーティング組成物を調製した。比較例 8 のフィルムコーティング組成物の組成を表 6 に示す。コーティング装置（LABO、フロイント産業株式会社）にて、素錠（9 mm）にフィルムコーティング組成物を固形分として錠剤あたり 3 w/w% 相当となるように噴霧し、比較例 8 の固形製剤を得た。比較例 8 のフィルムコーティング組成物は、製造する際、ジェットミル粉碎する手間がかか

り、作業が繁雑であった。また、揮発性の高い有機溶媒である100%エタノールを使用する必要があったため、爆発の危険など安全面での懸念があった。

【0024】

比較例2～8のフィルムコーティング組成物の組成を表4～6に示す。

【表4】

| | 比較例1 | 比較例2 | 比較例3 | 比較例4 |
|-----------------------------------|------|-------|-------|-------|
| ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グRAFTコポリマー | - | 10 | 5 | - |
| ヒプロメロース | - | - | - | 9.5 |
| キサンタンガム | - | - | 5 | 0.5 |
| (水/エタノール=8/2) | | (100) | (100) | (100) |
| 合計 | 0 | 10 | 10 | 10 |
| 最大応力(滑り性, N) | 5.0 | 2.3 | - | - |
| 崩壊時間(sec) | 115 | 126 | - | - |
| フィルムコーティング層の溶解時間(sec) | - | 11 | - | - |

※表中の単位はw/w%を示す。

【0025】

【表5】

| | 比較例5 | 比較例6 | 比較例7 |
|-----------------------|-------|-------|-------|
| ヒプロメロース | - | 10 | 10 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 9.5 | - | - |
| キサンタンガム | 0.5 | - | - |
| マクロゴール6000 | - | 1 | 1 |
| 酸化チタン | - | - | 1 |
| タルク | - | - | 1 |
| (水/エタノール=8/2) | (100) | (100) | (100) |
| 合計 | 10 | 11 | 13 |
| 最大応力(滑り性, N) | - | 4.5 | 4.3 |
| 崩壊時間(sec) | - | 323 | 302 |
| フィルムコーティング層の溶解時間(sec) | - | 208 | 187 |

※表中の単位はw/w%を示す。

【0026】

10

20

30

40

50

【表 6】

| | 比較例 8 |
|---------------------------|---------|
| ヒプロメロース | 1.8 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1.2 |
| カルボキシビニルポリマー | 1.5 |
| キサントガム (ジェットミル粉砕) | 3 |
| 塩化カルシウム2水和物 | 0.15 |
| エリスリトール (ジェットミル粉砕) | 4.2 |
| (エタノール) | (80) |
| 合計 | 11.85 |
| 最大応力(滑り性, N) | 2.3 |
| 崩壊時間(sec) | 1800 以上 |
| フィルムコーティング層 の溶解時間(sec) | 1800 以上 |

※表中の単位は w/w% を示す。

【0027】

[官能試験]

上述した実施例、比較例の素錠又は固形製剤について、被験者3名(成人男性)が、1錠ずつ服用してその服用感を確認した。比較例1の素錠は、服用したときに、喉への抵抗が強く飲み込みにくかった。増粘剤を含まず、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーのみを使用したフィルムコーティング組成物で被覆された、比較例2の固形製剤は、口腔内に入れた後、即時にフィルムコーティング層が溶解し、素錠面が露出してしまい、比較例1と同様に、飲み込みにくく、これでは味のマスキングの必要がある錠剤への応用も困難なものと推察された。増粘剤を含まず、汎用される水溶性高分子を使用した一般的なフィルムコーティング組成物で被覆された、比較例6及び7の固形製剤は、服用したときに、口腔内で張り付く感触があった。

【0028】

[最大応力の測定]

上述した実施例、比較例の素錠又は固形製剤について、シリコンチューブを通過する際の最大応力を測定することにより、滑り性を評価した。図1は、本発明の一実施例に係る最大応力の測定方法を示す模式図である。最大応力の測定には、島津製作所製の小型卓上試験機(SHIMADZU EZ-LX)を用いた。シリコンチューブ101(9mm)に、2秒間水に浸した9mmの素錠又は固形製剤103を3錠充填し、直径5mmの円筒型プランジャー105を用いて、シリコンチューブ101の上から押し出した。シリコンチューブ101の下部は、シリコンチューブ101の外径と同じ大きさの穴を開けたステンレス製の板107で固定されており、固定部を通過する際の最大応力を測定した。最大応力は3回の測定値の平均値として求めた。測定した実施例、比較例の素錠又は固形製剤の最大応力を表1~6にそれぞれ示す。9mmの錠剤を用いた上記の測定方法において、本発明におけるフィルムコーティング組成物を用いた実施例1、3、5~9、11~13、15、参考例1~4の固形製剤は、最大応力が概ね4N以下という結果であった。これは、官能試験で喉への抵抗が強く飲み込みにくかった素錠の比較例1、口腔内で張り付く感触を生じた一般的なフィルムコーティングを施した固形製剤の比較例6及び7よりも滑り性が良好であるという結果であった。

【0029】

[崩壊時間、及び、フィルムコーティング層の溶解時間の測定]

崩壊試験器(NT-600、富山産業株式会社)を使用し、第十七改正日本薬局方一般試験法崩壊試験法に準じて崩壊時間の測定を行った。試験液は37 ± 2.0 に維持した

10

20

30

40

50

水 900 mL を使用し、錠剤 3 錠が崩壊するまでの時間を測定した。さらに、測定された崩壊時間と比較例 1 (素錠) の崩壊時間との差を、フィルムコーティング層の溶解時間として算出した。測定した実施例、比較例の素錠又は固形製剤の崩壊時間と、フィルムコーティング層の溶解時間を表 1 ~ 6 にそれぞれ示す。崩壊時間については、フィルムコーティングを施すことによって、崩壊時間が極度に延長することは好ましくないため、60 分以内が望ましく、30 分以内がより望ましい。また、フィルムコーティング層の溶解時間については、服用する者の嚥下に必要な時間を考慮すると 20 秒以上であることが好ましく、嚥下機能の衰えた患者を考慮すると、30 秒以上であることが好ましい。結果として、比較例 2 のフィルムコーティング層の溶解時間がわずか 11 秒であり、官能試験の結果と合致する結果であった。また、比較例 8 は、特許文献 1 に記載されているミニタブレットとは異なり、一般的な大きさの錠剤 (9 mm) に適用すると崩壊時間が極めて遅くなることが判明した。

10

【0030】

[比較例 9 (ミニタブレットの素錠)]

苦味のある薬物としてレベチラセタム 500 重量部、軽質無水ケイ酸 5 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 5 重量部を流動層造粒機 (MP-01、株式会社パウレック) を用いて水 162 重量部で造粒・乾燥した造粒物に、クロスカルメロースナトリウム 10.4 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 11.2 重量部、軽質無水ケイ酸 5.4 重量部及びステアリン酸マグネシウム 0.6 重量部を加え混合し、得られた混合末をロータリー式打錠機で打錠し、錠剤 (1 錠あたり 6.4 mg、(直径) 2 mm、厚さ 2 mm) を得た。

20

【0031】

[実施例 16]

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー (Kollifoat (登録商標) IR、BASF)、増粘剤としてキサンタンガム、酸化チタン及びタルクを水/エタノール混液 (8:2) に溶解・分散し、フィルムコーティング組成物を調製した。コーティング装置 (LABO、フロイント産業株式会社) にて、比較例 9 で得られたミニタブレットの素錠にフィルムコーティング組成物を固形分として錠剤あたり 13 w/w% 相当となるように噴霧し、実施例 16 の固形製剤を得た。

【0032】

[比較例 10]

比較例 10 として、実施例 16 で用いたキサンタンガムを用いずに、フィルムコーティング組成物を調製した。コーティング装置 (LABO、フロイント産業株式会社) にて、比較例 9 で得られたミニタブレットの素錠にフィルムコーティング組成物を固形分として錠剤あたり 13 w/w% 相当となるように噴霧し、比較例 10 の固形製剤を得た。

30

【0033】

実施例 16 及び比較例 10 のフィルムコーティング組成物の組成を表 7 に示す。

【表 7】

| | 実施例 16 | 比較例 9 | 比較例 10 |
|----------------------------------|--------|-------|--------|
| ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー | 9.5 | - | 10 |
| キサンタンガム | 0.5 | - | - |
| 酸化チタン | 1 | - | 1 |
| タルク | 1 | - | 1 |
| (水/エタノール=8/2) | (100) | - | (100) |
| 合計 | 12 | - | 12 |
| 最大応力(滑り性, N) | 4.3 | 14.1 | - |

40

※表中の単位は w/w% を示す。

【0034】

50

〔官能試験〕

上述した実施例 16 及び比較例 9 ~ 10 の素錠又は固形製剤について、被験者 3 名（成人男性）が、84 錠ずつ服用してその服用感を確認した。実施例 16 は、服用したとき、薬物による苦味を感じるまでに 20 ~ 30 秒を要したが、比較例 9 ~ 10 では服用後すぐに苦味を感じた。

【0035】

実施例 16 は、服用したとき、口腔内で錠剤が張り付かず、錠剤同士が付着し服用しやすかったが、比較例 9 ~ 10 では錠剤同士はまとまらず服用しにくかった。

【0036】

〔最大応力の測定〕

上述した実施例 16 及び比較例 9 の素錠又は固形製剤について、シリコンチューブを通過する際の最大応力を測定することにより、滑り性を評価した。最大応力の測定には、島津製作所製の小型卓上試験機（SHIMADZU EZ-LX）を用いた。シリコンチューブ（9mm）に、2mm の素錠又は固形製剤を 84 錠充填し、その上から水 5mL を滴下し、直径 5mm の円筒型プランジャーを用いて、上述した方法によりシリコンチューブの上から押し出した。最大応力は 3 回の測定値の平均値として求めた。測定した実施例 16 及び比較例 9 の素錠又は固形製剤の最大応力を表 7 に示す。なお、9mm の固形製剤を用いた場合よりも、2mm の固形製剤を用いた場合のほうが、最大応力が大きいのは、表面積がより大きいことにより、シリコンチューブとの摩擦力が大きくなるためと考えられる。2mm の固形製剤を用いた上記の測定方法において、本発明におけるフィルムコーティング組成物を用いた実施例 16 の固形製剤は、官能試験で錠剤同士がまとまらず服用しにくかった素錠の比較例 9 よりも滑り性が良好であるという結果であった。

【符号の説明】

【0037】

101 シリコンチューブ、103 素錠又は固形製剤、105 円筒型プランジャー、107 板

10

20

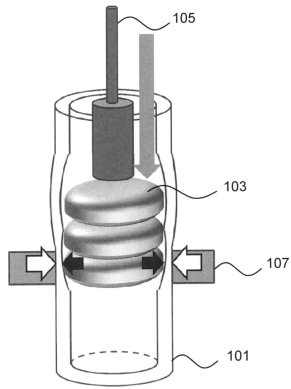
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

| | | | | |
|---------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 K | 47/34 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/34 |
| A 6 1 K | 47/10 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/10 |
| A 6 1 K | 47/36 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/36 |

(72)発明者 菊岡 広晃

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 上條 のぶよ

(56)参考文献

国際公開第2018/026596(WO, A1)

MARAIE, Nidhal K. et al. , Design and characterization of Oroslippery buoyant tablets for ranitidine hydrochloride , Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research , 2018年 , Vol.11, No.1 , p.143-149 , ISSN: 0974-2441

MAHDI, Zainab H. et al. , New easily swallowed tablets with slippery coating for the antihypertensive drug valsartan , UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences , 2015年 , Vol.3, No.5 , p.9-19 , ISSN: 2347-9442

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 9 D , A 6 1 K

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)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)