

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4947820号  
(P4947820)

(45) 発行日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

|                |           |                |
|----------------|-----------|----------------|
| (51) Int.Cl.   |           | F I            |
| A 6 1 K 31/198 | (2006.01) | A 6 1 K 31/198 |
| A 6 1 K 9/20   | (2006.01) | A 6 1 K 9/20   |
| A 6 1 K 47/38  | (2006.01) | A 6 1 K 47/38  |
| A 6 1 K 47/32  | (2006.01) | A 6 1 K 47/32  |
| A 6 1 P 3/10   | (2006.01) | A 6 1 P 3/10   |

請求項の数 6 (全 12 頁)

|              |                              |           |                           |
|--------------|------------------------------|-----------|---------------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2011-222076 (P2011-222076) | (73) 特許権者 | 000000066                 |
| (22) 出願日     | 平成23年10月6日(2011.10.6)        |           | 味の素株式会社                   |
| (62) 分割の表示   | 特願2009-272270 (P2009-272270) |           | 東京都中央区京橋1丁目15番1号          |
| 原出願日         | 平成16年8月9日(2004.8.9)          | (74) 代理人  | 100082005                 |
| (65) 公開番号    | 特開2012-46534 (P2012-46534A)  |           | 弁理士 熊倉 禎男                 |
| (43) 公開日     | 平成24年3月8日(2012.3.8)          | (74) 代理人  | 100084663                 |
| 審査請求日        | 平成23年11月7日(2011.11.7)        |           | 弁理士 箱田 篤                  |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2003-290464 (P2003-290464) | (74) 代理人  | 100093300                 |
| (32) 優先日     | 平成15年8月8日(2003.8.8)          |           | 弁理士 浅井 賢治                 |
| (33) 優先権主張国  | 日本国(JP)                      | (74) 代理人  | 100123766                 |
| 早期審査対象出願     |                              |           | 弁理士 松田 七重                 |
|              |                              | (72) 発明者  | 牧野 千里                     |
|              |                              |           | 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナテグリニド含有製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ナテグリニドを有効成分として含有する経口投与用錠剤において、ナテグリニドを錠剤総重量に対して40%以上50%未満含有し、かつカルメロース及びクロスポビドンからなる崩壊剤を含有し、その崩壊剤総量が錠剤総重量に対して28%以上であることを特徴とする前記錠剤。

【請求項2】

一錠当たりのナテグリニド含有量が60mg以上である請求項1記載の錠剤。

【請求項3】

更に酸性化剤を含む請求項1又は2記載の錠剤。

10

【請求項4】

酸性化剤を錠剤総重量に対して5%以上含有する請求項3記載の錠剤。

【請求項5】

更に湿潤剤を含む請求項4記載の錠剤。

【請求項6】

湿潤剤が界面活性剤又は無水二酸化珪素である請求項5記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血糖降下剤として知られているナテグリニドを有効成分として含有する医薬

20

用製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ナテグリニド〔化学名：N - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキサンカルボニル) - D - フェニルアラニン、以下、ナテグリニドと称する。〕が経口投与で優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている（特公平4 - 15221号公報）。

ナテグリニドは食後の高血糖を改善するという優れた特性を有し、一錠当たりのナテグリニド含有量が、30、60、90、120又は180mgの錠剤が実際に臨床の現場で使用されている。一錠あたりのナテグリニド含有量が60、90、120又は180mgの錠剤は、単回投与により比較的多量の有効成分を摂取できる点で有利であるが、例えば現行の至適用量製剤（ナテグリニド：90mg）は、碁石錠の場合、ナテグリニドを製剤総重量に対して25%、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを製剤総重量に対して30%含有し、直径約10.1mm、厚さ約5.2mm、重量366mgであり、より小型で飲みやすいナテグリニド含有製剤が望まれていた（例えば、WO98/22105、WO01/21159、WO01/47557、WO02/34254、WO02/40010参照）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、食事の影響を受けることなく速やかに吸収され、血糖降下作用を発現し、しかもその持続時間が短いというナテグリニドが本来有している特性を低下させることなく、かつより飲みやすい錠剤組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、ナテグリニドを有効成分として含有する経口投与用製剤において、ナテグリニドを製剤総重量に対して26%以上、カルメロースまたはその塩、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、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選ばれる崩壊剤の少なくとも一つを製剤総重量に対して28%以上含有することを特徴とする製剤に関する。

また、本発明は崩壊剤が、カルメロース及び/又はクロスポビドンのいずれかである製剤に関する。

また、本発明は崩壊剤が、カルメロース及びクロスポビドンであり、カルメロース及びクロスポビドンの総量が製剤重量に対して28%以上含有することを特徴とする製剤に関する。

また、本発明は崩壊剤が、カルメロース及びクロスポビドンであり、カルメロース及びクロスポビドンの総量が製剤重量に対して33%以上含有することを特徴とする製剤に関する。

また、本発明は上記26%以上のナテグリニド、28%以上の崩壊剤に加え、更に酸性化剤を含む製剤に関する。

また、本発明は上記26%以上のナテグリニド、28%以上の崩壊剤、酸性化剤に加え、更に湿潤剤を含む製剤に関する。

【発明の効果】

【0005】

このような組成の錠剤組成物は、ナテグリニドの食後の血糖上昇を抑制する特性を維持しつつ、かつナテグリニドを含有する製剤（錠剤）を小型にすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1は、実施例16の錠剤とナテグリニド速放性錠剤とを犬に投与したときのナテグリニド血漿中濃度推移を示すグラフである。

10

20

30

40

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0007】

本発明の製剤において血糖降下剤として用いられる活性化化合物はナテグリニドである。

ナテグリニドの製造方法は、例えば特公平4-15221号公報等に記載されている。又結晶形としてB型やH型等が知られている(特許第2508949号)。用いる結晶形は、小型化ができれば結晶、不定形によらず特に問題は無いが、安定性の点でH型が好ましい。

本発明の製剤におけるナテグリニドの配合量は、製剤、特に錠剤とする為には26重量%以上であることが必要であり、好ましくは26~60重量%、さらに好ましくは30~55重量%、特に好ましくは40~55%である。ナテグリニド含量がこのような範囲内にあると、錠剤がつかみやすく、かつ飲みやすいので好ましい。

10

## 【0008】

本発明に用いられる崩壊剤は、カルメロース又はその塩、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、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のいずれかであり、これらは単独でも、また組み合わせてもかまわないが、本発明の目的を達成するためには少なくとも2種類以上の崩壊剤を組み合わせ用いる事が好ましい。組み合わせる場合は本発明の目的を達成できれば特に限定されないが、カルメロース及びクロスポピドンを組み合わせることにより、ナテグリニドを高い含量含み、小型化が可能でかつ、溶出性並びに安定性の点で特に好ましい製剤の製造が可能となる。但し本発明の目的であるナテグリニドが高含量(26重量%以上)で、食後高血糖を改善できる製剤を製造するためには、これら崩壊剤の含量の合計が製剤総重量に対して28%以上である事が必要である。ナテグリニド含量が増える場合、例えば50重量%の場合、崩壊剤の含量は35%以上が好ましい。なお、カルメロースの塩としては、カルシウム、マグネシウム、カリウム等があげられる。これら、崩壊剤の中でもカルメロース、クロスポピドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースカリウムが好ましく、この中でも特にカルメロース及び/又はクロスポピドンが好ましい。カルメロースはナテグリニドの生理的pH全域におけるナテグリニドの良好な溶出性を確保するために好ましく、クロスポピドンはナテグリニドの良好な保存安定性を確保する上で好ましい。崩壊剤を2種類以上組み合わせる場合の配合比は、本発明の目的を達成できれば特に構わないが、例えばカルメロースとクロスポピドンを組み合わせる場合、カルメロース対クロスポピドンの比が重量比で1対2~2対1が好ましく、特に1対1.2~1.2対1が特に好ましい。カルメロースとクロスポピドンとの重量比がこのような範囲内にあると、ナテグリニドの良好な溶出性、保存安定性を確保する上で好ましい。好ましい、ナテグリニドと崩壊剤の含量の一例をあげるならば、ナテグリニド51%、カルメロース22%、クロスポピドン19%である。

20

30

各成分の含量をこのように設定することにより、ナテグリニドの良好な溶出性、保存安定性を確保する上で好ましい。

## 【0009】

本発明の製剤に、崩壊剤として用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースはセルロースのピラノース環が持っている水酸基の極一部をプロピレンオキサイドでエーテル化したセルロースのヒドロキシプロピルエーテルである。また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシプロピル基を5.0~16.0重量%含む化合物である(日本薬局方第13改正D-885~D-888および米国薬局方第23改正第2253~2254ページ参照)。該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの例としては、例えば信越化学工業(株)製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースL-HPC(LH-11, LH-20, LH-21, LH-22, LH-30, LH-31, LH-32)などをあげることができる。

40

## 【0010】

本発明の製剤は、上記組成に加え更に酸性化剤を含むものである。酸性化剤としては有機酸等が上げられ、中でもグルタミン酸塩酸塩、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸が好

50

ましく、特にクエン酸、グルタミン酸塩酸塩が好ましい。なお、これらは、単独でも組み合わせても構わない。酸性化剤は、本発明の製剤の総重量に対し、好ましくは5%以上、より好ましくは5~20%含まれるのが好ましい。酸性化剤がこのような範囲の量で含まれることにより、ナテグリニドの速放性を確保できるので好ましい。本発明の製剤は、酸性化剤を含有する場合、酸性化剤1gを精製水100mLに溶解したときのpHが、好ましくは3以下、より好ましくは1.5~2.5であるのが好ましい。

本発明の製剤は、上記組成に加え更に湿潤剤を含むものである。湿潤剤としては界面活性剤や無機塩があげられ、中でも無水二酸化珪素が好ましい。湿潤剤は、本発明の製剤の総重量に対し、好ましくは1%以上、より好ましくは5~20%含まれるのが好ましい。湿潤剤がこのような範囲の量で含まれることにより、ナテグリニドの速放性を確保できるので好ましい。

10

#### 【0011】

本発明の錠剤組成物には、上記の必須成分に加えて、さらに賦形剤としてラクトース、デンプン、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを配合することができる。これらの中でも、ラクトースが化合物〔1〕と配合変化を起こしにくい点で好ましい。賦形剤の配合量は、0~72重量%、好ましくは20~70重量%、さらに好ましくは30~60重量%である。

また、さらに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを0.1~5重量%、好ましくは0.5~4重量%配合することが、製造過程で造粒が容易となるため好ましい。ここで用いるヒドロキシプロピルセルロースは、上記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは区別されるものであり、乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシプロピル基を53.4~77.5重量%含む化合物である(日本薬局方第13改正D-880~D-885および米国薬局方第23改正第2253頁参照)。このようなヒドロキシプロピルセルロースは、例えば日本曹達(株)製ヒドロキシプロピルセルロースHPC-L、L(微粉)などとして入手することができる。

20

#### 【0012】

本発明の錠剤組成物には、上記の成分のほかに通常錠剤組成物に用いられる添加剤を本発明の効果を損なわない範囲内で用いることができる。このような添加剤としては、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、デンプン、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、糖類(例えば、乳糖、マンニトール)などの賦形剤、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチなどの崩壊剤、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコールなどの結合剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセテートフタレート、ポリエチレングリコール(例えばマクロゴール)などのコーティング剤、タール色素、酸化チタンなどの着色剤、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどの矯味矯臭剤、モノステアリン酸、グリセリン、ポリソルベート類(例えばポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80)、ラウリル硫酸ナトリウム、しょ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤等があげられる。

30

40

本発明の製剤は、一般の造粒法によって製造できる。すなわち、ナテグリニド、上記の崩壊剤、必要に応じて他の添加剤を本発明の範囲に入るよう計量し、十分混合した後、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコールを含んでいてもよい水を用いて造粒し、乾燥、必要に応じて分粒した後、打錠機により打錠して錠剤化する。さらに所望によりコーティングしてもよい。

#### 【0013】

このようにして製造した本発明のナテグリニド含有錠剤は、これまで知られているナテグリニド含有製剤の経口で服用後消化管で速やかに崩壊して血中に吸収され食後の高血糖を改善するという効果を維持したまま、製剤の大きさを小さくできる事が可能となった。

50

例えばナテグリニドを90mg含有する碁石錠の場合、直径7.5mm~8.5mm、厚さ3.5mm~4.9mm、体積122mm<sup>3</sup>~228mm<sup>3</sup>の製剤の製造が可能となり、飲みやすさの点でこれまで知られているナテグリニド含有製剤に比べて各段に飲みやすくなった。好ましくは、本発明の製剤は、全質量が164~300mgであるのが好ましく、165~225mgであるのがより好ましい。

本発明の製剤が錠剤の形態の場合、一錠当たりのナテグリニド量が60mg以上、具体的には60、90、120又は180mgであるのが特に好ましい。90mgであるのが最も好ましい。錠剤当たりのナテグリニド含有率としては、35質量%以上、好ましくは50~70質量%、より好ましくは55~65質量%であるのが好ましい。全質量が100~250mg、好ましくは130~180mgであるのが好ましい。

特に、錠剤当たり、50質量%以上のナテグリニド及び30質量%以上のカルメロースまたはその塩、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選ばれる崩壊剤の少なくとも一つを含有するナテグリニド含有錠剤が好ましい。特に、崩壊剤として、少なくともカルメロース及びクロスポビドンとを含有するのが好ましい。更に特に、一錠当たりのナテグリニド量が60mg以上であり、全質量が100~250mgであるのが好ましい。一錠当たりのナテグリニド量が90mgであり、全質量が130~180mgであるのが最も好ましい。

#### 【実施例】

#### 【0014】

##### 実施例1

スターラーを用いてナテグリニド49.3重量%/ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製「ヒドロキシプロピルセルロース-L」;粘度規格6.0~10.0mPa·s)0.49重量%/ポリソルベート80 0.97重量%の懸濁液を調製し、この懸濁液400gとクロスポビドン/軽質無水ケイ酸(日本アエロジル社製「AEROSIL200」)混合粉体(質量比=41.1/6.8)191.6gを練合後、押し出し造粒を実施した造粒後のマルメライザー処理を行い、造粒顆粒を得た。この造粒顆粒を流動層乾燥にて排気温が50以上になるまで乾燥した。篩分により500µm~1400µm分画を回収し超崩壊剤含有ナテグリニド速放性製剤とした(ナテグリニド含量:50.6%、本発明の崩壊剤:41%、製剤質量177.9mg(ナテグリニド:90mg))。

#### 【0015】

##### 実施例2

実施例1で得られた製剤の溶出性評価結果を表に示す。溶出性評価は日本薬局方第14改正、パドル法(毎分50回転)により、溶出液900mL(0.6w/v%ポリソルベート80添加JP1液、0.6w/v%ポリソルベート80添加pH=4.0 1/4希釈McIlvaine緩衝液、JP2液の3種)を用いて、8分値を評価した。実施例1で得られた製剤は0.6w/v%ポリソルベート80添加JP1液において70%、0.6w/v%ポリソルベート80添加pH=4.0 1/4希釈McIlvaine緩衝液において72%、JP2液において68%と十分な溶出速度を示すことを確認した。よって経口吸収性も食後血糖を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。

#### 【0016】

##### 実施例3

ナテグリニド:562.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース:450.0gを高速攪拌造粒機(ハイスピードミキサー、深江工業)にて混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液(1.45w/w%):1035.0gを添加して造粒を行った。更にスピードミル(岡田精工)にて湿式整粒後、流動層乾燥機(フロイント産業)にて乾燥を行った。得られた造粒物を850µm篩で篩分し、篩上分のみ、スピードミルにて乾式整粒した。篩通過分と乾式整粒分を混合してナテグリニド造粒物とした。この造粒物と乳糖300.0g、グルタミン酸塩酸塩:150.0gを混合し、更にステアリン酸マグネシウム:22.5gを混合し打錠用顆粒とした。ロータリー打錠機を用いて、この打錠用顆粒を9mm 14R3r、240mgの錠剤に成形した(ナテグリニド:38%)。

## 【 0 0 1 7 】

## 実施例 4

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：80 g、マクロゴール6000：15.0 g、タルク：24.0 gを精製水：676.0 gに溶解、分散させた。一方、酸化チタン：5.0 gを精製水：200.0 gに分散させた。両者を混合しコーティング液とした。

錠剤コーティング機（ハイコーター、フロイント産業）を用いて実施例3で得られた錠剤に、コーティング液をスプレーし、コーティング錠剤を得た（コート量：1.55%対素錠重量）。この時ナテグリニド含量は素錠：38%、コーティング錠：37%である。

## 【 0 0 1 8 】

## 比較例 1

実施例3で得られたナテグリニド造粒物と乳糖450.0 gを混合し、更にステアリン酸マグネシウム：22.5 gを混合し打錠用顆粒とした。ロータリー打錠機を用いて、この打錠用顆粒を9mm 14R3r、240mgの錠剤に成形した。実施例4と同様にコーティングを行い、コーティング錠剤を得た。この時ナテグリニド含量は素錠：38%、コーティング錠：37%である。

## 【 0 0 1 9 】

## 実施例 5

薬審452を参考にし、溶出性評価を実施した。日本薬局方パドル法(毎分50回転)、溶出液900mL(0.75w/v%ポリソルベート80含有JP1液、pH6.5リン酸緩衝液、pH7.2リン酸緩衝液の3種)を用いて実施例4で得られた製剤と、比較例1で得られた製剤の溶出率20分値を評価した。実施例4及び比較例1で製造した製剤のそれぞれの溶出率は0.75w/v%ポリソルベート80含有JP1液において86%及び86%、pH6.5リン酸緩衝液において93%及び48%、pH7.2リン酸緩衝液において88%及び76%であり、実施例4で得られた製剤は十分な溶出率を示すことを確認した。よって経口吸収性も食後血糖を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。それに対し、比較例1で製造した製剤はpH6.5リン酸緩衝液において十分な溶出率が得られず、食後血糖を効果的に抑制するとは考えられなかった。

## 【 0 0 2 0 】

## 実施例 6

ナテグリニド60.0g、部分アルファー化デンプン7.2g、カルメロース24.0g、クロスカルメロースナトリウム3.6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース24.0g、を高速攪拌造粒機中で混合し、水100.0mLを添加し造粒を行った。造粒物を乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを1.2g添加し、打錠後、ナテグリニド75mg含量(50%)、本発明の崩壊剤：73.5mg(49%)の錠剤(重量150mg)を得た。

## 【 0 0 2 1 】

## 実施例 7

ナテグリニド120g、カルメロース88.36g、ヒドロキシプロピルセルロース6.55gを高速攪拌造粒機(深江工業、ハイスピードミキサーミニ)で混合し、水を加えて造粒をおこなった。得られた造粒物を流動層乾燥機(フロイント産業、FLO-1)で乾燥後、850µm篩にて強制篩過した。得られた造粒物196.25gにステアリン酸マグネシウム2.99gを添加し、V型混合機にて混合し、打錠した(錠剤重量：163.6mg(ナテグリニド：90mg(55%)、本発明の崩壊剤：66.3mg(40%))。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：80g、マクロゴール6000：15.0g、タルク：24.0gを精製水：600.0gに溶解、分散させた。一方、酸化チタン：5.0gを精製水：276.0gに分散させた。両者を混合しコーティング液とした。

錠剤コーティング機(ハイコーター、フロイント産業)を用いて該錠剤に希釈錠を加えた300gに、コーティング液46.9gをスプレーし、1錠あたりコーティング皮膜が2.5mgとなるようにコートさせ、コーティング錠剤を得た。

## 【 0 0 2 2 】

10

20

30

40

50

## 実施例 8

ナテグリニド 120 g、カルボキシメチルスターチナトリウム 66.5 g、マンニトール 21.8 g、ヒドロキシプロピルセルロース 6.54 g を高速攪拌造粒機（深江工業、ハイスピードミキサーミニ）で混合し、水を加えて造粒をおこなった。得られた造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業、FLO-1）で乾燥後、850 μm 篩にて強制篩過した。得られた造粒物 195.86 g にステアリン酸マグネシウム 2.97 g を添加し、V型混合機にて混合し、打錠した（錠剤重量：163.6mg(ナテグリニド：90 mg (55%)、本発明の崩壊剤：49.9 mg (30%))）。

錠剤コーティング機（ハイコーター、フロイント産業）を用いて該錠剤に希釈錠を加えた 300 g に、実施例 7 と同様に調整したコーティング液 46.9 g をスプレーし、1 錠あたりコーティング皮膜が 2.5 mg となるようにコートさせ、コーティング錠剤を得た。

## 【0023】

## 実施例 9

ナテグリニド 120 g、クロスカルメロースナトリウム 86.18 g、ラウリル硫酸ナトリウム 2.18 g、ヒドロキシプロピルセルロース 6.55 g を高速攪拌造粒機（深江工業、ハイスピードミキサーミニ）で混合し、水を加えて造粒をおこなった。得られた造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業、FLO-1）で乾燥後、850 μm 篩にて強制篩過した。得られた造粒物 183.58 g にステアリン酸マグネシウム 2.80 g を添加し、V型混合機にて混合し、打錠した（錠剤重量：163.6mg(ナテグリニド：90 mg (55%)、本発明の崩壊剤：64.6 mg (39%))）。

錠剤コーティング機（ハイコーター、フロイント産業）を用いて該錠剤に希釈錠を加えた 300 g に、実施例 7 と同様に調整したコーティング液 46.9 g をスプレーし、1 錠あたりコーティング皮膜が 2.5 mg となるようにコートさせ、コーティング錠剤を得た。

## 【0024】

## 比較例 2

ナテグリニド 120 g、乳糖 61.96 g、トウモロコシデンプン 26.62 g、ヒドロキシプロピルセルロース 6.54 g を高速攪拌造粒機（深江工業、ハイスピードミキサーミニ）で混合し、水を加えて造粒をおこなった。得られた造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業、FLO-1）で乾燥後、850 μm 篩にて強制篩過した。得られた造粒物 178.53 g にステアリン酸マグネシウム 2.72 g を添加し、V型混合機にて混合し、打錠した（錠剤重量：163.8 mg(ナテグリニド：90 mg (55%)、本発明の崩壊剤：20.0 mg (12%))）。

錠剤コーティング機（ハイコーター、フロイント産業）を用いて該錠剤に希釈錠を加えた 300 g に、実施例 7 と同様に調整したコーティング液 46.9 g をスプレーし、1 錠あたりコーティング皮膜が 2.5 mg となるようにコートさせ、コーティング錠剤を得た。

## 【0025】

## 実施例 10

実施例 7 ~ 9 及び比較例 2 で製造した製剤の溶出性評価を日本薬局方第14改正、パドル法（毎分 50 回転）により、溶出液 900 mL（0.6w/v%ポリソルベート 80 添加 JP1 液、0.5w/v%ポリソルベート 80 添加 pH=4.0 1/4 希釈 McIlvaine 緩衝液、JP2 液の 3 種）を用い、溶出率 20 分値を測定して行った。

実施例 7 ~ 9 及び比較例 2 のそれぞれの溶出率は 0.6w/v%ポリソルベート 80 添加 JP1 液において 78、69、65、1%、0.5w/v%ポリソルベート 80 添加 pH=4.0 1/4 希釈 McIlvaine 緩衝液において 80、82、74、1%、JP2 液において 94、76、90、7% であり、実施例 7、8、9 で得られた製剤は十分な溶出率を示すことを確認した。よって経口吸収性も食後血糖を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。それに対し、比較例 2 で製造した製剤はいずれの液においても十分な溶出率が得られず、食後血糖を

10

20

30

40

50

効果的に抑制するとは考えられなかった。

【0026】

実施例11

ナテグリニド600.1g、カルメロース220.9g、クロスポビドン220.9g、ヒドロキシプロピルセルロース32.73gを高速攪拌造粒機(深江工業、ハイスピードミキサー10JD型)で混合し、水を加えて造粒を行った。得られた造粒物を粉碎機(岡田精工、ニュースピードミルND-10)にて湿式粉碎後、流動層乾燥機(フロイント産業、FLO-5)で乾燥し、850 $\mu$ m篩にて篩い分けした。850 $\mu$ m on分画は粉碎して850 $\mu$ m篩を通過させた。

得られた造粒物357.0gにカルメロース11.39g、ステアリン酸マグネシウム9.49g、タルク1.9gを添加し、V型混合機にて混合し、打錠した(錠剤重量:171.4mg(ナテグリニド:90mg(52%)、本発明の崩壊剤71.4mg(42%))。 10

ヒドロキシプロピルメチルセルロース:80g、マクロゴール6000:15.0g、タルク:24.0gを精製水:600.0gに溶解、分散させた。一方、酸化チタン:5.0gを精製水:276.0gに分散させた。両者を混合しコーティング液とした。

錠剤コーティング機(ハイコーターミニ、フロイント産業)を用いて該錠剤287gに、コーティング液49.9gをスプレーし、コーティング錠剤を得た。

得られた錠剤の溶出性をJP2液(pH6.8)、900mL、日局パドル法(50rpm)、15分値で評価したところ(n=3)、溶出率95.4%となり良好な溶出性を示すことが明らかとなった。よって経口吸収性も食後血糖値を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。 20

【0027】

実施例12

ナテグリニド600.13g、カルメロース220.95g、クロスポビドン220.9g、ヒドロキシプロピルセルロース32.73gを高速攪拌造粒機(深江パウテック、10JD型)で混合し、水を加えて造粒を行った。得られた造粒物を流動層乾燥機(フロイント産業、FLO-5型)で乾燥し、850 $\mu$ m篩にて篩い分けした。850 $\mu$ m on分画は粉碎機(岡田精工、ニュースピードミルND-10型)にて粉碎し、850 $\mu$ m篩を通過させた。

得られた造粒物343.48gにクロスポビドン10.90g、ステアリン酸マグネシウム5.42g、タルク3.62gを添加し、V型混合機にて混合し、打錠した(錠剤重量:170.5mg(ナテグリニド:90mg(53%)、本発明の崩壊剤71.4mg(42%))。 30

ヒドロキシプロピルメチルセルロース:80g、マクロゴール6000:15.0g、タルク:24.0gを精製水:600.0gに溶解、分散させた。一方、酸化チタン:5.0gを精製水:276.0gに分散させた。両者を混合しコーティング液とした。

錠剤コーティング機(ハイコーターミニ、フロイント産業)を用いて該錠剤272.9g及び希釈錠27.3gに対して、コーティング液93.8gをスプレーし、コーティング錠剤を得た。

得られた錠剤の溶出性をJP2液(pH6.8)、900mL、日局パドル法(50rpm)、15分値で評価したところ(n=3)、溶出率94.9%となり良好な溶出性を示すことが明らかとなった。よって経口吸収性も食後血糖値を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。 40

【0028】

実施例13

ナテグリニド600.0g、カルメロース140.78g、クロスポビドン140.79g、ヒドロキシプロピルセルロース27.68gを高速攪拌造粒機(深江パウテック、10JD型)で混合し、水を加えて造粒を行った。得られた造粒物を流動層乾燥機(フロイント産業、FLO-5型)で乾燥し、850 $\mu$ m篩にて篩い分けした。850 $\mu$ m on分画は粉碎機(岡田精工、ニュースピードミルND-10型)にて粉碎し、850 $\mu$ m篩を通過させた。 50



得られた造粒物 200.02 g にカルメロース 10.74 g、ステアリン酸マグネシウム 3.23 g を添加し、V型混合機にて混合し、打錠した（錠剤重量：145.9 mg（ナテグリニド：90 mg（62%）、本発明の崩壊剤 49.6 mg（34%）））。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：80 g、マクロゴール 6000：15.0 g、タルク：24.0 g を精製水：600.0 g に溶解、分散させた。一方、酸化チタン：5.0 g を精製水：276.0 g に分散させた。両者を混合しコーティング液とした。

錠剤コーティング機（ハイコーターミニ、フロイント産業）を用いて該錠剤 115.5 g 及び希釈錠 184.5 g に対して、コーティング液 46.9 g をスプレーし、コーティング錠剤を得た。

得られた錠剤の溶出性を JP2 液 (pH6.8)、900 mL、日局パドル法 (50 rpm)、15 分値で評価したところ (n=3)、溶出率 94.9% となり良好な溶出性を示すことが明らかとなった。よって経口吸収性も食後血糖値を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。

#### 【0029】

##### 実施例 14

ナテグリニド 11 kg、カルメロース 4.05 kg、クロスポidon 4.05 kg、ヒドロキシプロピルセルロース 610.0 g を高速攪拌造粒機（パウレック、VG-200型）で混合し、水を加えて造粒を行った。得られた造粒物を流動層乾燥機（パウレック、FD-T-4型）で乾燥し、850 μm 篩にて篩い分けした。850 μm on 分画は粉碎機（岡田精工、ニュースピードミル ND-10型）にて粉碎した。本操作を 2 回繰り返し、約 39 kg の顆粒を得た。

得られた顆粒 4.5 kg にカルメロース 135.0 g を加えて混合機（ボアレコンテナミキサ LM20型）で混合し、更にステアリン酸マグネシウム 112.5 g、タルク 22.5 g を添加して混合し、打錠した（錠剤重量：170.9 mg（ナテグリニド：90 mg（53%）、本発明の崩壊剤 71.1 mg（42%）））。本操作を 7 回繰り返し、約 33kg の素錠を得た。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：7.2 kg、マクロゴール 6000：1.35 kg、を精製水：54 kg に溶解、分散させた。一方、酸化チタン：0.45 kg、三二酸化鉄：45 g を精製水：24.84 kg に分散させ、両者を混合した。混合液 20 kg にタルク：0.49 kg を添加し分散させた。

錠剤コーティング機（アクアコーター F130型、フロイント産業）を用いて該錠剤約 6 kg、及び希釈錠約 54 kg、コーティング液 11.5 kg をスプレーし、コーティング錠剤を得た。

得られた錠剤の溶出性を JP2 液 (pH6.8)、900 mL、日局パドル法 (50 rpm)、15 分値で評価したところ (n=3)、溶出率 93.5% となり良好な溶出性を示すことが明らかとなった。よって経口吸収性も食後血糖値を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。

#### 【0030】

##### 実施例 15

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：1600 g、マクロゴール 6000：300 g、タルク：240 g を精製水：12 kg に溶解、分散させた。一方、酸化チタン：100 g、三二酸化鉄：7 g を精製水：5520 g に分散させ、両者を混合した。

錠剤コーティング機（アクアコーター F130型、フロイント産業）を用いて実施例 14 で得られた錠剤約 6 kg、及び希釈錠約 54 kg に対し、コーティング液 11.3 kg をスプレーし、コーティング錠剤を得た。

#### 【0031】

##### 実施例 16

ナテグリニド 11 kg、カルメロース 4.05 kg、クロスポidon 4.05 kg、ヒドロキシプロピルセルロース 610.0 g を高速攪拌造粒機（パウレック、VG-200型）で混合し、水を加えて造粒を行った。得られた造粒物を流動層乾燥機（パウレック、FD-T-4

10

20

30

40

50

型)で乾燥し、850 $\mu$ m篩にて篩い分けした。850 $\mu$ m on分画は粉碎機(岡田精工、ニュースピードミルND-10型)にて粉碎した。本操作を2回繰り返し、約39kgの顆粒を得た。

得られた顆粒4.5kgにカルメロース135.0gを加えて混合機(ボーレコンテナミキサLM20型)で混合し、更にステアリン酸マグネシウム112.5g、タルク22.5gを添加して混合し、打錠した(錠剤重量:170.9mg(ナテグリニド:90mg(53%)、本発明の崩壊剤71.1mg(42%))。本操作を7回繰り返し、約33kgの素錠を得た。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース:640g、マクロゴール6000:120g、タルク:192gを精製水:4800gに溶解、分散させた。一方、酸化チタン:10g、三酸化鉄:0.7gを精製水:552gに分散させた。前者を1438.3g、後者を562.7gはかり取り、両者を混合した。

錠剤コーティング機(HCT-MINI、フロイント産業)を用いて該錠剤375gに、コーティング液69.5gをスプレーし、コーティング錠剤を得た。

得られた錠剤の溶出性をJP2液(pH6.8)、900mL、日局パドル法(50rpm)、15分値で評価したところ(n=3)、溶出率100.5%となり良好な溶出性を示すことが明らかとなった。よって経口吸収性も食後血糖値を効果的に抑制するのに十分な値を示すと考えられる。

#### 【0032】

##### 試験例1

実施例16で得られた錠剤とナテグリニド速放性錠剤をもちいて、犬における経口吸収性を評価した(休薬期間:1週間、2x2クロスオーバー(n=6)、雄性ビーグル犬、絶食投与)。なお、ナテグリニド速放性錠剤は、ナテグリニドを製剤総重量に対して25%含有し、崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、製剤総重量に対して30%含有する。

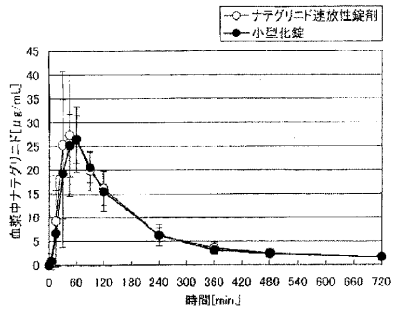
このときのナテグリニド血漿中濃度推移を図1に示す。ナテグリニド速放性錠剤のAUC<sub>0-12hr</sub>(台形法による):85.6 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、Cmax:32.7 $\mu$ g/mL、実施例16で得られた錠剤のAUC<sub>0-12hr</sub>(台形法による):81.3 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、Cmax:31.1 $\mu$ g/mLとなり、生物学的利用能はほぼ同等であることが確認された。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0033】

糖尿病薬のナテグリニドのその特性を十分に生かし、かつ小型で飲みやすい製剤の提供が可能となる。

【図 1】



## フロントページの続き

- (72)発明者 本村 絵里香  
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
- (72)発明者 鈴木 邦和  
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
- (72)発明者 安藤 隆彦  
三重県四日市市大字日永1730番地 味の素株式会社内
- (72)発明者 二宮 信豪  
三重県四日市市大字日永1730番地 味の素株式会社内
- (72)発明者 矢吹 昭  
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

審査官 小松 邦光

- (56)参考文献 国際公開第02/040010(WO, A1)  
国際公開第02/034254(WO, A1)  
特表2003-509457(JP, A)  
特開2000-351732(JP, A)  
国際公開第97/031639(WO, A1)  
特開昭53-044618(JP, A)  
特開2000-178184(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/198

A61K 9/20

A61K 47/32

A61K 47/38

A61P 3/10

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)