(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4022269号
(P4022269)
(45)発行日　平成19年12月12日(2007.12.12)　(24)登録日　平成19年10月5日(2007.10.5)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 9/26	(2006.01)	A61K	9/26
A61K 47/12	(2006.01)	A61K	47/12
A61K 47/14	(2006.01)	A61K	47/14
A61K 47/20	(2006.01)	A61K	47/20
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34

請求項の数 9　(全 12 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-127786
(22)出願日　平成7年5月26日(1995.5.26)
(65)公開番号　特開平8-325146
(43)公開日　平成8年12月10日(1996.12.10)
審査請求日　平成13年12月27日(2001.12.27)

(73)特許権者　000001029
協和醗酵工業株式会社
東京都千代田区大手町１丁目６番１号
(72)発明者　上野　靖彦
静岡県三島市佐野見晴台２－１－２
(72)発明者　正田　友章
静岡県三島市加茂８－１６
(72)発明者　斉藤　直浩
静岡県沼津市大岡２７６３－２

審査官　小堀　麻子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
(i)微粒子化した薬物活性成分を結合剤で造粒した後に、薬物活性成分に対して1～2重量%のポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステルおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる界面活性剤の水溶液または薬物活性成分に対して2～4重量%のクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる有機酸塩の水溶液を添加して得られた顆粒と(ii)基剤とを混合して打錠することで得られたことを特徴とする錠剤。
【請求項２】
(i)微粒子化した薬物活性成分を結合剤で造粒した後に、薬物活性成分に対して1～2重量%のポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステルおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる界面活性剤の水溶液または薬物活性成分に対して2～4重量%のクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる有機酸塩の水溶液を噴霧して得られた顆粒と(ii)基剤とを混合して打錠することで得られたことを特徴とする錠剤。
【請求項３】
薬物活性成分が、11-〔2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン〕-6,11-ジヒドロジベンゾ〔b,e〕オキセピン-2-カルボン酸またはその塩である請求項1または2記載

の錠剤。
【請求項４】
微粒子化した薬物活性成分の粒子径が、30μm以下である請求項1～3のいずれかに記載の錠剤。
【請求項５】
薬物活性成分の錠剤中の含有量が、1～80重量%である請求項1～4のいずれかに記載の錠剤。
【請求項６】
基剤が、部分アルファ化デンプンを含む基剤である請求項1～5のいずれかに記載の錠剤。
【請求項７】
(i)微粒子化した薬物活性成分を結合剤で造粒した後に、薬物活性成分に対して1～2重量%のポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステルおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる界面活性剤の水溶液または薬物活性成分に対して2～4重量%のクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる有機酸塩の水溶液を添加して得られた顆粒と、(ii)基剤とを混合し、得られた混合物を打錠することを特徴とする錠剤の製造方法。
【請求項８】
(i)微粒子化した薬物活性成分を結合剤で造粒した後に、薬物活性成分に対して1～2重量%のポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステルおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる界面活性剤の水溶液または薬物活性成分に対して2～4重量%のクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる有機酸塩の水溶液を噴霧して得られた顆粒と、(ii)基剤とを混合し、得られた混合物を打錠することを特徴とする錠剤の製造方法。
【請求項９】
基剤が、部分アルファ化デンプンを含む基剤である請求項7または8記載の錠剤の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は崩壊性，溶出性並びに吸収性の改善された経口投与用製剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
固形製剤、特に汎用される錠剤中の薬物活性成分を効率良く消化管から吸収させバイオアベイラビリティーを高めることは製剤学上の課題の一つである。一錠中に大量の薬物活性成分を含有する製剤は、崩壊時間が長く、溶出率が低下し、そのためバイオアベイラビリティーの低下を生じることが知られている。かかるバイオアベイラビリティーの低下を防止するために錠剤径の拡大が図られたが服用しにくいという問題がある。
【０００３】
製剤学的にバイオアベイラビリティーの低下を防止する方法としては、薬物活性成分を１．有機溶媒に溶解しゼラチンカプセルに充填した軟カプセル剤とする方法、２．高分子と共に溶媒に溶解し速やかに乾燥して固体分散体とするか、または高分子と共に溶融して固体分散体とする方法、３．有機溶媒に溶解した後、多孔性物質に微粒子状に吸着させて表面積を増大する方法、４．高分子の添加剤と共に混合粉砕し非晶質とする方法、５．薬物活性成分を単独あるいは添加剤と共に粉砕し微粒子化する方法、６．界面活性剤を製剤基剤に混合する方法等があげられるが、１～４の方法は高含量化が難しい等の問題がある。
【０００４】
５の微粒子化法においては、薬物活性成分のみを微粒子化した製剤（特開平５－９７６７

０号公報）や、糖あるいは糖アルコールと共に混合粉砕し超微粒子化する方法（特開平３－６６６１３号公報）が知られている。また、６の界面活性剤を製剤基剤に混合することにより薬物の製剤からの放出が促進される方法が知られている〔ドラック　デベロップメント　アンド　インダストリアル　ファーマシー，１６巻，１０号，１７１７頁，１９９０年；同，１２巻，６号，８５１頁，１９８６年〕。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

薬物微粒子の直径を小さくするほどバイオアベイラビリティーが向上するが、薬物活性成分単独では直径数μｍ程度にしか粉砕できず，それ以上の超微粒子を得るのは不可能である。糖あるいは糖アルコールとの混合粉砕ではサブミクロン程度の粉砕が可能であるが、糖あるいは糖アルコールが医薬品原末の５～１０倍程度必要であり、小型で薬物活性成分が高含量の製剤を得るのは難しい。また、界面活性剤を製剤基剤に混合する方法は、薬物の製剤からの放出は促進されるが打錠時にステイッキングが生じるため、製剤方法として好ましくない。

【０００６】

本発明の目的は、打錠しやすく溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された錠剤を提供することにある。

【０００７】

【課題を解決するための手段】

本発明は、微粒子化した薬物活性成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物に関する。本発明においては、微粒子化した薬物活性成分を造粒して得た顆粒に界面活性剤または有機酸塩を噴霧して核顆粒を形成させた後、部分アルファ化デンプン等の基剤と混合して打錠するため、打錠障害が生じることなく溶出性に優れた医薬組成物が提供される。

【０００８】

本発明において薬物活性成分としては、錠剤として使用されるものであればいずれでもよいが、錠剤中の含有量が多い薬物活性成分に適用するのが好ましい。例えばバルプロ酸またはその塩、アセチルスピラマイシン等のマクロライド系抗生物質、グリブゾール等のスルホアミド系経口血糖降下剤、ケトフェニルブタゾン等の非ステロイド性抗炎症剤、スルファメトピラジン等のサルファ剤、レポドパ、酢酸メドロキシプロゲストロン、１１－〔２－（５，６－ジメチル－１－ベンゾイミダゾリル）エチリデン〕－６，１１－ジヒドロジベンゾ〔ｂ，ｅ〕オキセピン－２－カルボン酸またはその塩（特開平２－９１０４１）等のトロンボキサンA_2 拮抗剤があげられる。これら化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等の金属塩があげられる。本医薬組成物１錠中の薬物活性成分の含有量は通常１～８０重量％程度でよいが、好ましくは３０～８０重量％、より好ましくは３０～６０重量％である。

【０００９】

薬物活性成分の微粒子化は、どのような方法を用いてもよいが、ジェット粉砕法、ハンマーミル法等により通常の高速攪拌粉砕機、衝撃粉砕機を用いて薬物活性成分を微粒子化すればよい。微粒子の径は３０μｍ以下、好ましくは１０μｍ以下である。

【００１０】

本発明において用いられる界面活性剤は、経口製剤で許容される界面活性剤ならいかなるものでもよいが、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ショ糖脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム等があげられ、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムがあげられる。本発明で用いられる界面活性剤の添加量は、薬物活性成分に対して１～２重量％程度が好ましい。添加量が１重量％未満では効果がなく、２重量％を越えると硬度が低下し、摩損・かけの原因となる。

【００１１】

本発明において用いられる有機酸塩は、経口製剤で許容される有機酸塩ならいずれでもよいが、好ましくは、クエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢

酸カリウム、グルタミン酸ナトリウムなどがあげられ、好ましくはクエン酸三ナトリウムが用いられる。本発明で用いられる有機酸塩の添加量は、薬物活性成分に対して０．５～４重量％、好ましくは２～４重量％である。添加量が０．５重量％未満では効果が無く、４重量％を越えるとスティッキングなどの打錠障害の原因となる。

【００１２】

本発明で用いられる部分アルファ化デンプンは、トウモロコシデンプンを水と共に加熱して、でんぷん粒を破壊することなくアルファ化したものを急速に乾燥したものであればいかなるものでもよく、市販のＰＣＳ（旭化成工業株式会社製）、スターチ１５００（日本カラコン株式会社製）等があげられる。部分アルファ化デンプンは、薬物活性成分に対して通常１～４０重量％程度、好ましくは２０～３０重量％加える。

【００１３】

本発明の医薬組成物は通常錠剤である。

【００１４】

以下に、本発明の医薬組成物の製造方法を説明する。

薬物活性成分をジェット粉砕法、ハンマーミル法等により微粒子化した後、結合剤を加えて攪拌造粒法あるいは流動層造粒法等の一般的な造粒法により核顆粒を調製し、ついで界面活性剤を２．５～５．０Ｗ／Ｖ％溶解した水溶液あるいは１．２５～１０．０Ｗ／Ｖ％の有機酸塩を含有した水溶液を流動層造粒機により該顆粒に噴霧した後、部分アルファ化デンプンおよび製剤上常用される添加剤と混合し打錠、成型する（医薬品の開発，第１１巻製剤の単位操作と機械，１９８９年広川書店刊）ことにより、本発明の医薬組成物が得られる。

【００１５】

結合剤としては、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、ポリビニルアルコール、プルランなどが挙げられる。結合剤の添加量は薬物活性成分に対して１～３重量％、より好ましくは２～３重量％である。

【００１６】

製剤上常用される添加剤としては、通常用いられる賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等の中から主薬の安定性をそこなわず、かつ錠剤特性に影響を与えないものであればよく、例えば賦形剤としては乳糖、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、白糖、マンニトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等があげられる。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポリビニルポリプラスドン、クロスカルメロースナトリウム等があげられる。滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイド状シリカ等があげられ、これらの添加剤を単独あるいは組み合わせて用いてもよい。

【００１７】

賦形剤の添加量は、薬物活性成分に対して通常０～７０％、好ましくは０～３０％であり、崩壊剤の添加量は、薬物活性成分に対して１～５０重量％、好ましくは２５～３０重量％である。滑沢剤の添加量は、薬物活性成分に対して０．５～３重量％、好ましくは１～２重量％である。

【００１８】

本発明の錠剤には必要に応じて通常の剤皮を施してフィルムコーティング錠や糖衣錠、腸溶性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剤皮の成分としては、水溶性高分子の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、胃溶性高分子のメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチル・アミノエチル共重合体〔オイラギッド(以下、 Eudragit という) E100; ロームファーマ社製（以下、Rohm Pharma という)〕、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(AEA; 三共株式会社製)、腸溶性高分子のメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55; Rohm Pharma)、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(Eudragit L100, S100; Rohm Pharma)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテ

ートサクシネート、ヒドロキシプロプルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、不溶性高分子としてエチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体(Eudragit RS; Rohm Pharma ）等があげられる。糖衣成分としては、白糖、炭酸カルシウム、ゼラチン等が挙げられる。

【００１９】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。なお、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

【００２０】

【実施例】

【００２１】

実施例１（組成物１）

ジェット粉砕法により微粒化したソジウム（Ｅ）－１１－〔２－（５，６－ジメチル－１－ベンゾイミダゾリル）エチリデン〕－６，１１－ジヒドロジベンゾ〔ｂ，ｅ〕オキセピン－２－カルボキシレートモノハイドレート（以下、化合物Ａという）１００ｍｇをヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達株式会社製、（以下、HPC-L という）〕３ｍｇを用いて撹拌造粒法により造粒し核顆粒を調製した。得られた核顆粒にラウリル硫酸ナトリウム〔日光ケミカルズ株式会社製（以下、SLS という）〕溶液を流動層コーティング装置を用いて、SLS が化合物Ａに対し１重量％（以下、単に％で表す）になるように噴霧した。ついで得られた該顆粒に部分アルファ化デンプン〔旭化成工業株式会社製、（以下、PCS という）〕２８．３ｍｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業株式会社製、（以下、L-HPC という）〕２７．０ｍｇ、ポリビニルポリプラスドンXL-10 〔ＧＡＦケミカル社製（以下、PVPP XL-10という）〕１８．０ｍｇ、軽質無水ケイ酸〔フロイント産業製（以下、アドソリダー101 という）〕０．９ｍｇ、ステアリン酸マグネシウム〔堺化学株式会社製、（以下、Mg-St という）〕１．８ｍｇを添加し、常法により打錠して組成物１（錠剤）を得た。なお得られた錠剤の直径は８ｍｍであった。

【００２２】

実施例２（組成物２）

ジェット粉砕法により微粒化した化合物Ａ１００ｍｇをポリビニルアルコール〔日本合成化学工業株式会社製（以下、PVA という）〕３．０ｍｇを用いて撹拌造粒法により造粒し核顆粒を調製した。この核顆粒に化合物Ａに対しSLS ２％となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を噴霧した。ついでＰＣＳを２７．３ｍｇにする以外は実施例１と同様の方法で添加剤を加え組成物２（錠剤）を得た。

【００２３】

実施例３（組成物３）

SLS が化合物Ａに対し１％となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を核顆粒に噴霧し、ＰＣＳを２８．３ｍｇにする以外は実施例２と同様の方法で組成物３（錠剤）を得た。

【００２４】

実施例４（組成物４）

実施例１と同様の方法で化合物ＡをHPC-L を用いて撹拌造粒法で造粒し核顆粒を調製した後、得られた核顆粒にクエン酸三ナトリウムが化合物Ａに対して４％となるように流動層コーテイング装置を用いてクエン酸三ナトリウム溶液を噴霧し、ＰＣＳを２５．３ｍｇにする以外は実施例１と同様の方法により錠剤を製造し組成物４（錠剤）を得た。

【００２５】

実施例５（組成物５）

クエン酸三ナトリウムを化合物Ａに対し２％となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、ＰＣＳを２７．３ｍｇにする以外は実施例４と同様の方法により組成物５（錠剤）を得た。

【００２６】

実施例６（組成物６）
クエン酸三ナトリウムを化合物Ａに対し１％となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、ＰＣＳを２８．３ｍｇにする以外は実施例４と同様の方法により組成物６（錠剤）を得た。
【００２７】
実施例７（組成物７）
クエン酸三ナトリウムを化合物Ａに対し０．５％となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、ＰＣＳを２８．８ｍｇにする以外は実施例４と同様の方法により組成物７（錠剤）を得た。
【００２８】
実施例８（組成物８）
クエン酸三ナトリウムの代わりにコハク酸二ナトリウムを用いる以外は実施例４と同様の方法により組成物８（錠剤）を得た。
【００２９】
実施例９（組成物９）
クエン酸三ナトリウムの代わりに酢酸ナトリウムを用いる以外は実施例４と同様の方法により組成物９（錠剤）を得た。
【００３０】
実施例１０（組成物１０）
クエン酸三ナトリウムの代わりに酢酸カリウムを用いる以外は実施例４と同様の方法により組成物１０の錠剤を得た。
【００３１】
実施例１１（組成物１１）
クエン酸三ナトリウムの代わりにグルタミン酸ナトリウムを用いる以外は実施例４と同様の方法により組成物１１（錠剤）を得た。
【００３２】
実施例１２（組成物１２）
実施例４で得た錠剤にあらかじめ調製したヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール6000からなるコーティング液をハイコータHC-48(フロイント産業製)を用いてコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。
【００３３】
実施例１３（組成物１３）
SLS が微粒化した化合物Ａに対し４重量%となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を噴霧し、ＰＣＳを２５．３ｍｇにする以外は実施例３と同様の方法にて組成物１３（錠剤）を得た。
【００３４】
実施例１４（組成物１４）
SLS が微粒化した化合物Ａに対し０．５重量%となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を噴霧し、ＰＣＳを２８．８ｍｇにする以外は実施例３と同様の方法にて組成物１４（錠剤）を得た。
【００３５】
参考例１（組成物ａ）
微粒化した化合物Ａ１００ｍｇをHPC-L ２ｍｇを用いて撹拌造粒法により造粒したのち直打用乳糖〔太陽化学社製；タブレトース（以下、Tablettoseという）〕２１．３ｍｇ、HPC-L ３６ｍｇ、PVPP XL-10１８ｍｇ、アドソリダー101 ０．９ｍｇ、Mg-St １．８ｍｇを添加し常法により打錠して、部分アルファ化デンプンおよび界面活性剤または有機酸の塩を添加せずに調合した組成物ａ（錠剤）を得た。得られた錠剤の直径は８ｍｍであった。
【００３６】
参考例２（組成物ｂ）
微粒化した化合物Ａ１００ｍｇをHPC-L ３ｍｇを用いて撹拌造粒法により造粒したのちPC

Ｓ２９．３ｍｇ、HPC-L ２７ｍｇ、PVPP XL-10 １８ｍｇ、アドソリダー101 ０．９ｍｇ、Mg-St １．８ｍｇを添加し常法により打錠して、界面活性剤または有機酸の塩を添加せずに調合した組成物ｂ（錠剤）を得た。

【００３７】

参考例３（組成物ｃ）

組成物ｂを実施例１２と同じ方法で被覆して組成物ｃ（被覆剤）を得た。

【００３８】

参考例４（組成物ｄ）

化合物Ａおよび化合物Ａに対し４％となるようにクエン酸三ナトリウムを粉末のまま混合する以外は、実施例１で用いられている添加剤を添加した後打錠し組成物ｄ（錠剤）を得た。

【００３９】

実施例および参考例で得られた各製剤について崩壊性，化合物Ａの溶出性および吸収性について比較した結果を以下に説明する。

【００４０】

試験例１

実施例１で得られた組成物１、参考例１で得られた組成物ａおよび参考例２で得られた組成物ｂの崩壊試験および硬度の測定に関する比較試験を行った。また、組成物１と組成物ｂに関しては溶出試験の比較試験を行った。

崩壊試験は日本薬局方第12改正一般試験法崩壊試験法に従い試験液として精製水を用いた。硬度は、錠剤破壊強度測定器（富山産業株式会社製）を用いて測定した。溶出試験は日本薬局方第12改正一般試験法溶出試験法第２法に準じ、パドル回転数を100 回転とし、試験液として精製水〔日本薬局方指定〕を用いた。

【００４１】

崩壊試験及び硬度測定の結果を第１表に、溶出試験の結果を図１に示す。

【００４２】

【表１】

第 1 表

試験項目＼組成物	組成物１	組成物ａ	組成物ｂ
硬度試験の測定硬度(Kgf)	６．３	８．５	８．２
崩壊試験の測定崩壊時間（分）	１１．０	１４．６	１８．４

【００４３】

第１表によれば、組成物１は組成物ａおよび組成物ｂよりも早い崩壊時間を示した。また、図１によれば組成物１は界面活性剤を加えない組成物ｂよりも高い溶出効果を示した。

【００４４】

試験例２

実施例２、３で各々得られた組成物２、３および実施例１３、１４で得られた組成物１３、１４に関して崩壊試験および硬度の測定を試験例１に準じて行った。

【００４５】

崩壊試験及び硬度測定の結果を第２表に示す。

【００４６】

【表２】

第２表

試験項目＼組成物	組成物２	組成物３	組成物13	組成物14
硬度試験の測定硬度(Kgf)	４．５	５．５	２．９	６．２
崩壊試験の測定崩壊時間（分）	１０．９	１３．５	７．２	１６．２

【００４７】
試験例３
実施例４～１１で各々得られた組成物４～１１および参考例２で得られた有機酸塩を加えない組成物ｂに関して崩壊試験、硬度の測定および溶出試験の比較を試験例１に準じて行った。
【００４８】
崩壊試験及び硬度測定の結果を第３表に、溶出試験の結果を図２および図３に示す。
【００４９】
【表３】

第３表

組成物	試験項目	
	硬度試験の測定硬度（Kgf）	崩壊試験の測定崩壊時間（分）精製水
４	６．８	３．０
５	７．３	５．７
６	７．２	５．６
７	６．１	９．８
８	７．４	６．０
９	７．３	４．６
１０	６．９	７．９
１１	７．１	６．９
ｂ	７．１	１７．３

【００５０】

第３表によれば各実施例組成物の水における崩壊時間は、組成物ｂよりも短かった。また図２および図３によれば各実施例組成物の溶出率はいずれも組成物ｂよりも高かった。

【００５１】

試験例４

実施例１２で得られた組成物１２と参考例３で得られた組成物ｃについてビーグル犬を用いて化合物Ａの吸収性を比較した。ビーグル犬を１群５頭とし、各製剤を１錠づつ水２０mlと共に投与した。経時的に採血し、血漿中の化合物Ａの濃度をHPLC法により測定した。

【００５２】

化合物Ａの血漿中濃度推移を図４に薬動力学的パラメータ（血漿中濃度下面積、最高血漿中濃度）を第４表に示した。

【００５３】

【表４】

第４表

	血漿中濃度下面積（ng×h／ml）	最高血漿中濃度（ng/ml）
組成物１２	７７１．７	４７６．８
組成物ｃ	３２５．１	１７３．４

【００５４】

図４によれば、クエン酸ナトリウムを添加した組成物１２は、組成物ｃよりも体内の吸収が良く、血液中の貯留時間も長かった。また、第４表によれば、組成物１２は血漿中濃度下面積（ＡＵＣ0-8h）および最高血漿中濃度(Ｃmax)も高かった。

【００５５】

試験例５

実施例１２で得られた組成物１２と参考例３で得られた組成物ｃについて、試験例１に示した方法により溶出試験をおこなった。結果を図５に示す。

図５によれば、組成物１２のほうが溶出効果が高いことが示された。

【００５６】

試験例６

実施例４で得られた組成物４と参考例４で得られた組成物ｄについて、試験例１と同様の条件で崩壊試験および硬度測定を行った。結果を第５表に示す。

【００５７】

【表５】

第５表

試験項目＼組成物	組成物４	組成物ｄ
硬度(Kgf)	６．８	７．８
崩壊時間（分）	３．０	８．２

【００５８】

第５表によれば、組成物４および組成物ｄの硬度に差は無いものの、組成物４では崩壊時

間が大幅に増加していた。さらに、組成物４および組成物ｄの打錠性を比較したところ、組成物ｄは打錠性が悪く打錠時にステイッキングを認めた。

【００５９】

【発明の効果】

本発明により、高含量の薬物を含有するにもかかわらず、打錠しやすく、溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された製剤を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図１】　組成物１と組成物ｂの溶出試験での比較

【符号の説明】

―●―　・・・・・組成物１

―○―　・・・・・組成物ｂ

【図２】　組成物４～７と組成物ｂの溶出試験での比較

【符号の説明】

―×―　・・・・・組成物４

―●―　・・・・・組成物５

―□―　・・・・・組成物６

―■―　・・・・・組成物７

―○―　・・・・・組成物ｂ

【図３】　組成物８～１１と組成物ｂの溶出試験での比較

【符号の説明】

―●―　・・・・・組成物８

―×―　・・・・・組成物９

―□―　・・・・・組成物１０

―■―　・・・・・組成物１１

―○―　・・・・・組成物ｂ

【図４】　組成物１２と組成物ｃの化合物Ａの血漿中濃度変化の比較

【符号の説明】

―●―　・・・・・組成物１２

―○―　・・・・・組成物ｃ

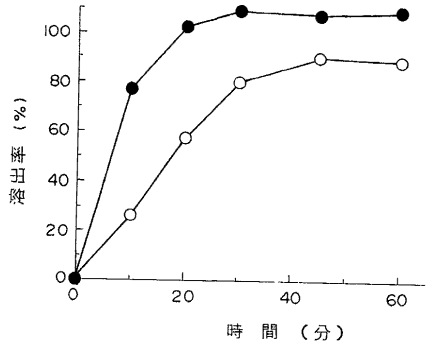
【図５】　組成物１２と組成物ｃの化合物Ａの溶出試験での比較

【符号の説明】

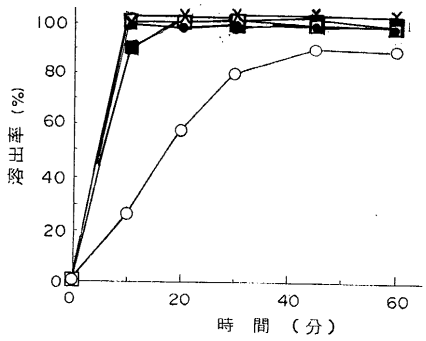
―●―　・・・・・組成物１２

―○―　・・・・・組成物ｃ

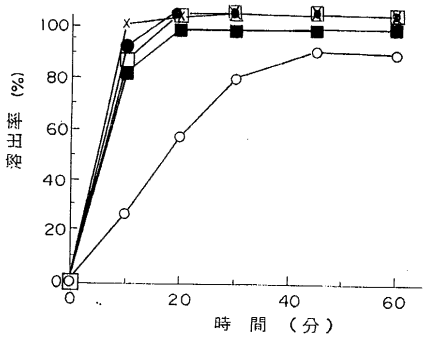
【図１】



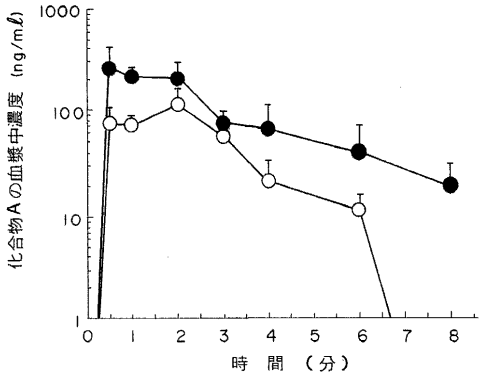
【図２】



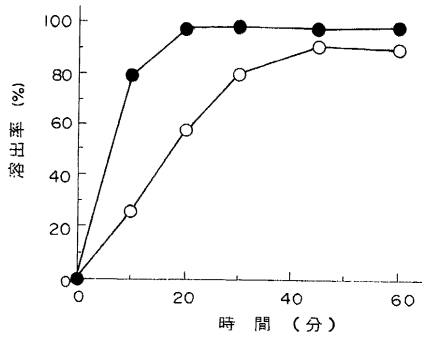
【図３】



【図４】



【図５】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I

Ａ６１Ｋ 47/44 (2006.01) Ａ６１Ｋ 47/44

Ａ６１Ｋ 31/4184 (2006.01) Ａ６１Ｋ 31/4184

(56)参考文献 特開平０２－２８２３３０（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－０７６５１６（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－２２１８５３（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－２５５０８０（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－１２９１２４（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－０６７２１９（ＪＰ，Ａ）
特開昭５５－１２９２２０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９２／００９２７５（WO，Ａ１）
特開平０４－１１２８２８（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－１１８１５４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48