

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3896002号  
(P3896002)

(45) 発行日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(24) 登録日 平成18年12月22日(2006.12.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 9/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4365 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 9/20  
 A 6 1 K 31/4365  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/34  
 A 6 1 K 47/36

請求項の数 11 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-39662 (P2002-39662)  
 (22) 出願日 平成14年2月18日(2002.2.18)  
 (62) 分割の表示 特願平5-232684の分割  
 原出願日 平成5年9月20日(1993.9.20)  
 (65) 公開番号 特開2002-234832 (P2002-234832A)  
 (43) 公開日 平成14年8月23日(2002.8.23)  
 審査請求日 平成14年2月22日(2002.2.22)

前置審査

(73) 特許権者 399050909  
 サノフィー・アベンティス  
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (72) 発明者 松本 崇弘  
 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号  
 第一製薬株式会社 東京研究開発センタ  
 ー内  
 (72) 発明者 長尾 克彦  
 東京都中央区八丁堀1丁目10番7号 マ  
 ッダ八重洲通ビル5階 第一製薬株式会  
 社 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の(a)から(d)の成分

(a) HLB値が3～7のシヨ糖脂肪酸エステル、

(b) 硬化油、

(c) ポリエチレングリコール、

(d) (S) - (2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチ  
 エノ[3, 2 - c]ピリジン - 5 - イル)) 酢酸メチルエステル又はその塩  
 を含む、崩壊遅延が防止または抑制された、抗血小板薬の錠剤。

【請求項2】

成分(c) ポリエチレングリコールおよび成分(d) (S) - (2 - (2 - クロロフェ  
 ニル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 5 - イル  
 )) 酢酸メチルエステル又はその塩を含む粒状物に、成分(a) HLB値が3～7のシヨ  
 糖脂肪酸エステルおよび成分(b) 硬化油を混合し、得られた混合物を打錠成形して得ら  
 れる請求項1記載の錠剤。

【請求項3】

粒状物が、乾式破碎法により得られるものである請求項2記載の錠剤。

【請求項4】

粒状物が、熔融造粒法により得られるものである請求項2記載の錠剤。

【請求項5】

10

20

成分 ( a ) H L B 値が 3 ~ 7 の ショ糖脂肪酸エステルが、ショ糖ステアリン酸エステル又はショ糖パルミチン酸エステル又はそれらの混合物からなる請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 6】

成分 ( c ) ポリエチレングリコールが、ポリエチレングリコール 4 0 0 0、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 及びポリエチレングリコール 2 0 0 0 0 から選ばれた 1 種又は 2 種以上の混合物からなる請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 7】

成分 ( c ) ポリエチレングリコールが、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

10

【請求項 8】

成分 ( d ) ( S ) - ( 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 - イル ) ) 酢酸メチルエステル又はその塩が、硫酸クロビドグレルである請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 9】

さらに乳糖を含む請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 10】

さらに部分 化デンプンを含む請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 11】

さらに低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

医薬品の錠剤に関する。

【0002】

【従来技術】

従来、錠剤を製する場合の一般的製法としては、粉体に滑沢剤を混合した後、打錠成形する方法か、或は粉体を造粒し、適切な粒度の粒状物とし、滑沢剤を混合した後、打錠成形する方法がある。

30

錠剤を製する前工程で造られる打錠用顆粒の造粒法として、水分に不安定な主薬を含む錠剤を製する場合は、繁用されている造粒時に水を添加する湿式造粒法の代わりに、水を添加しない乾式造粒法が用いられている。

乾式造粒法の主な製法には、通常の乾式破砕法 ( A 法 ) の他、熔融造粒法 ( B 法 ) が知られている。乾式破砕法 ( A 法 ) は、主薬と賦形剤にポリエチレングリコール等の結合剤を加え、板状の固形物を製した後これらを破壊し、粒状物を製する方法であり、熔融造粒法 ( B 法 ) は、ポリエチレングリコール等の低融点物質の融解により主薬及び賦形剤を付着させ、粒状物を製する方法である ( 特開昭 5 8 - 2 1 4 3 3 3 号 ; 特公平 4 - 1 3 0 1 9 号 ) 。

【0003】

40

従来、上記の ( A 法 ) 又は ( B 法 ) により製した粒状物は、打錠障害を防止するため適量のステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を添加・混合した後、その混合物を打錠成形することにより錠剤を製していた。このような打錠成形により得られた錠剤は、長期又は高温・高湿下の保存のため又はフィルムコーティング時の熱のため、錠剤の生体内投与後又は溶液中で錠剤が長時間にわたり崩壊しない場合があり、従来、薬物の溶出面からの品質上の問題となっていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、滑沢剤を添加・混合し、乾式造粒法により造粒して得られた錠剤においても、生体投与後、或は、溶液中で崩壊遅延が起こらない錠剤を提供することである。

50

## 【 0 0 0 5 】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、かかる問題点を解決するために鋭意検討した結果、錠剤中にショ糖脂肪酸エステルを配合することにより、高温、高湿条件により、或は、フィルムコーティング時の熱によりもたらされる崩壊時間遅延を著しく短縮できることを見だし、崩壊遅延を防止する錠剤（崩壊遅延防止剤）を提供することができた。ここで、本発明における崩壊遅延防止錠剤とは、保存条件下における錠剤の吸湿による水分及び熱処理により生じる崩壊時間の遅延を防止させた錠剤をいう。

## 【 0 0 0 6 】

本発明は、以下の（ 1 ）～（ 3 ）に記載する崩壊遅延防止錠剤に係るものである。

（ 1 ）成分（ a ）H L B 値が 3 ～ 7 のショ糖脂肪酸エステル、成分（ b ）硬化油、成分（ c ）ポリエチレングリコール、及び成分（ d ）（ S ） - （ 2 - （ 2 - クロロフェニル ） - 2 - （ 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 - イル ） 酢酸メチルエステル又はその塩を配合することにより得られる崩壊遅延防止錠剤。

（ 2 ）本発明に係る錠剤中に含まれるポリエチレングリコールが、ポリエチレングリコール 4 0 0 0 、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 及びポリエチレングリコール 2 0 0 0 0 から選ばれた 1 種又は 2 種以上の混合物からなる（ 1 ）の崩壊遅延防止錠剤。

（ 3 ）本発明に係る錠剤中に含まれるショ糖脂肪酸エステルが、ショ糖ステアリン酸エステル及びショ糖パルミチン酸エステルから選ばれた 1 種又はそれらの混合物からなる（ 1 ）または（ 2 ）の錠剤。

## 【 0 0 0 7 】

次に、本発明に係る崩壊遅延防止剤の各々の成分について説明する。

本発明に係る錠剤中に含まれるショ糖脂肪酸エステルとは、脂肪酸にショ糖がエステル結合したものであるが、ショ糖脂肪酸エステルの物理化学的性質は、当然ながらショ糖脂肪酸 1 分子に結合した脂肪酸の種類と数により影響を受ける。本発明に係る崩壊遅延防止錠剤に用いることのできるショ糖脂肪酸エステルは、打錠適正の面からは、常温で固体状態を呈することが必要である。

## 【 0 0 0 8 】

また、本発明に係る崩壊遅延防止剤に用いることのできるショ糖脂肪酸エステルの基準は、ショ糖脂肪酸エステルの物理化学的性質の一つである H L B （ h y d r o p h i l e - l i p o p h i l e b a l a n c e ; 親水 - 親油バランス）値により決定することができる。本発明の崩壊遅延防止剤に使用可能なショ糖脂肪酸エステルの H L B の値は、 0 ～ 1 5 の範囲であり、好ましくは、 3 ～ 7 が適している。

以上を考慮すると、成分（ a ）ショ糖脂肪酸エステルの最も代表的な例として、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル等をあげることができる。

また、成分（ a ）ショ糖脂肪酸エステルには、ショ糖ベヘニン酸エステル及びショ糖ラウリン酸エステル等をも含むものとする。また、それらのエステルは表示された各々のショ糖脂肪酸エステルが当然ながら主成分として含まれる他に、それ（主たるエステル）以外のエステル体及びフリー体（ショ糖のみ又は脂肪酸のみ）が混在する。

## 【 0 0 0 9 】

エステル体としては、モノエステル、ジエステル、トリエステル又はそれらの混合物をも含むものとする。従って、それ以外のエステル体とは、主たるエステルがモノエステルの場合はジエステル体、トリエステル体であり、主たるエステル体がジエステルの場合は、それ以外のエステルとはモノエステル体、トリエステル体を意味する。同様に、主たるエステル体がトリエステルの場合は、それ以外のエステル体とは、モノエステル体、ジエステル体を意味する。

## 【 0 0 1 0 】

例えば、ショ糖ステアリン酸エステルの場合、ショ糖とステアリン酸のモノエステル等の他に、ステアリン酸とのジエステル、トリエステル及びフリー体（ショ糖のみ又はステアリン酸のみ）が存在しており、多くはそれらが混合物の状態で種々の比率で存在している

10

20

30

40

50

が、本発明における崩壊遅延防止剤においては、それらのエステル of いずれか一種又はそれらの混合物を含むものとする。

また、ショ糖パルミチン酸エステルの場合でも、同様に、ショ糖パルミチン酸のモノエステル等の他に、ジエステル、トリエステル及びフリー体（ショ糖のみ又はパルミチン酸のみ）が存在し、多くは、それらが混合物の状態種々の比率で存在しているが、本発明における崩壊遅延防止剤においては、それらのエステル of のいずれか一種又はそれらの混合物を含むものとする。

#### 【0011】

主成分の1種のショ糖脂肪酸エステル以外のショ糖脂肪酸エステルが混合物として含まれていても、HLB値が0～15好ましくは3～7の範囲内であれば、本発明における崩壊遅延防止剤で用いるショ糖脂肪酸エステルとして使用可能である。

10

#### 【0012】

用いるショ糖脂肪酸エステルの含有量は、得られた粒状物の粒度や粒状物の物性により異なるが、打錠適性、吸湿性の面から、粉体1部に対し、0.5%から10%の範囲で用いることができる。

#### 【0013】

本発明の錠剤中に含まれる滑沢剤は、高級脂肪酸の金属塩、脂肪酸、硬化油、等を挙げることができる。高級脂肪酸の金属塩としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム等を挙げることができ、脂肪酸としては、ステアリン酸を代表例として挙げることができる。滑沢剤の含量は、0.5～5%を用いること

20

滑沢剤は、打錠時に生じるスティッキングや杵と臼との摩擦を防止するために加える。

#### 【0014】

本発明に係る崩壊遅延防止錠剤の一成分である結合剤について説明する。ポリエチレングリコールについて、常温で固体状態を呈する平均分子量が600から20000までのものを使用することもできるが、好ましくは、融点が53～64という性質を有することが必要であるため、使用に適する平均分子量は、4000～20000となる。従って、その代表例として、ポリエチレングリコール4000、6000及び20000を挙げることができる。これらのポリエチレングリコールは、単独で用いてもよく、また、混合して用いることもできる。ポリエチレングリコールの添加量は、別に添加する賦形剤、有効成分の種類、有効成分の量又は造粒しようとする造粒物の粒度に応じてその量を調整することができる。具体的には、2～40%、好ましくは、5～25%を添加することができる。

30

#### 【0015】

本発明にかかる崩壊遅延防止剤の中に含むことができる、(d)成分としての生理活性を有する薬剤について説明する。

#### 【0016】

本発明における薬剤としては、錠剤として人体又は動物に投与する生理活性を有するどのような薬剤をも用いることができる。薬効或は用途により特に限定されることはなく、あらゆる薬効の薬剤に適用が可能である。

40

本発明に係る崩壊遅延防止錠剤の一成分である、成分(d)生理活性を有する薬剤として、例えば、抗血小板薬をその例として挙げることができる。抗血小板薬の例として、例えば、硫酸クロピドグレル(Clopidogrel hydrogen sulfate; (S)-(2-(2-クロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル))酢酸メチルエステル又はその塩)を挙げることができる。該化合物は、本発明に係る崩壊遅延防止錠剤に適した薬剤であり、本発明の崩壊遅延防止錠剤中に配合することにより、顕著な崩壊遅延防止効果を示す一例である。

#### 【0017】

錠剤の製法には、粉末を直接打錠する直打法と粉末を造粒した後打錠する方法があるが、更に、後者の方法における造粒法としては、湿式造粒法と乾式造粒法に分けられ、乾式造

50

粒法には一般的な破碎法その他、熔融造粒法も知られている。本発明の崩壊遅延防止剤の製法は、乾式造粒法によることから薬剤が水に不安定な場合には、特に有用であるという特徴を有する。本発明に係る成分(d)生理活性を有する薬剤は、1～90%を含有することができ、好ましくは、5～50%を含有する場合が多く用いられる。

#### 【0018】

次に、本発明の崩壊遅延防止剤の成分として、(a)～(d)必須成分の他に、その他の賦形剤、崩壊剤等を含むことができる。以下それらについて説明する。

本発明に係る崩壊遅延防止剤に含むことができる賦形剤は、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等を挙げることができる。それらの賦形剤の含量は、得ようとする錠剤中の有効成分の溶解度等の物理化学的な性質や有効成分の含量に応じて、適宜調製する必要があり、錠剤の成分中に5～95%を含むことができ、50～90%を含有する場合が好ましい。

10

#### 【0019】

また、本発明にかかる崩壊遅延防止錠剤の中に、その他の成分として、崩壊剤を含むことができる。その崩壊剤としては、カルメロース(ヒドロキシプロピルセルロース)、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム及びそれらの誘導体を挙げることができる。必要に応じて増加・減少することができるが、その含有量は5～20%である。

#### 【0020】

以下に本発明にかかる崩壊遅延防止剤の製造法について説明する。

本発明の崩壊遅延防止剤の製法は、上記のごとく、乾式造粒法(A法)と熔融造粒法(B法)があるが、それらの各々について説明する。

20

#### 【0021】

先ず、乾式解砕法(A法)について説明する。この方法においては、有効成分に乳糖、トウモロコシデンプン等の適量の賦形剤と適量の固体状の結合剤を適切な混合機を用いて均一に混合し、得られた混合粉末は乾式造粒機を用いて成形又は打錠した後、この成形体を適当な粉碎機を用いて破碎し、篩過による整粒後、粒状物を得ることができる。

この場合、結合剤としては、ポリエチレングリコール類を用いることが望ましく、上記の乾式造粒機としては、例えば、スラッグ打錠機やローラーコンパクターなどを用いることができる。

#### 【0022】

また、熔融造粒法(B法)においては、攪拌造粒機や流動層式造粒乾燥機などの適当な造粒機を用い、適量の有効成分、適量の賦形剤とともに得ようとする粒度に応じて、適当な粒度を有する固体状の結合剤を適量投入し、加熱させながら、攪拌或は流動し、粉末成分を熔融過程の結合剤に付着させる。

30

その後、ポリエチレングリコールの融点以下まで冷却して粒状物を得る。

#### 【0023】

尚、上記成分(有効成分、賦形剤、結合剤)の各々の適量を粉碎等の前処理を行い用いることができる。

#### 【0024】

上記、乾式造粒法(A製法)または熔融造粒法(B製法)等により得られた粒状物を篩過した後、滑沢剤とショ糖脂肪酸エステルを混合機を用いて混合する。混合機としては、例えば、V字型混合機などを用いることができる。その混合物を用いて混合した粒状物を打錠用の粒状物として打錠機により打錠成形し、錠剤を得る。打錠機としては単発打錠機やロータリー打錠機などを用いることができる。

40

#### 【0025】

#### 【発明の効果】

上記のように製造した本発明にかかる崩壊遅延防止錠剤は、ショ糖脂肪酸エステルの添加により、過酷な熱保存や、熱と湿度の複合保存条件において、錠剤の崩壊遅延が防止又は抑制されるため、薬物の溶出遅延の著しい改善が認められる。

#### 【0026】

50

以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれらのみに、限定されるものではない。

【 0 0 2 7 】

【実施例】

[ 実施例 1 ]

流動層式造粒乾燥機（グラッドWSG - 5型）中に乳糖（DMV社製）4000g、トウモロコシデンプン（日本食品工業社製）250g、ポリエチレングリコール6000（Pタイプ、日本油脂製）500g及び低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学工業製）300gを投入し、吸気温度90℃設定にて流動させながら加熱し、ポリエチレングリコール6000を熔融させる。粉末成分が熔融過程のポリエチレングリコール6000に付着し、流動層中に浮遊する粉末が無くなったことを確認した後、冷風を送り、ポリエチレングリコール6000の融点以下まで冷却して顆粒を得た。得られた顆粒を16メッシュを用いて篩過した後、ステアリン酸マグネシウム50g及びショ糖脂肪酸エステル（S - 370、三菱化成食品社製）50gをV字型混合機にて10分間混合した。得られた打錠用の顆粒をロータリー打錠機（畑製作所製、HT - 15A）により打錠成形し、8mm径の錠剤を得た。

10

【 0 0 2 8 】

[ 実施例 1 の処方 ]

乳糖	4 0 0 0 g
トウモロコシデンプン	2 5 0 g
ポリエチレングリコール6000（*）	5 0 0 g
低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 0 0 g
ステアリン酸マグネシウム	5 0 g
ショ糖脂肪酸エステル（**）	5 0 g

20

\* ; Pタイプ、日本油脂製；

\*\* ; S - 370、三菱化成食品社製

【 0 0 2 9 】

[ 比較例 1 ]

実施例1の処方において、ショ糖脂肪酸エステルを除く以外、実施例1と同様に操作することにより、錠剤を得た。

【 0 0 3 0 】

[ 比較例 1 の処方 ]

乳糖	4 0 0 0 g
トウモロコシデンプン	2 5 0 g
ポリエチレングリコール6000	5 0 0 g
低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 0 0 g
ステアリン酸マグネシウム	5 0 g

30

【 0 0 3 1 】

[ 試験例 1 ]

実施例1及び比較例1より得られた錠剤を60℃及び40℃、75%相対湿度（R.H.）の条件下で保存し、各々の崩壊時間を測定した。崩壊時間の測定は、第十二改正日本薬局方の崩壊試験に準じて、試験液に水を用い試験を行った。すなわち、6個の錠剤につき、試験を行い崩壊時間を各錠剤毎に求めた。表1に示す崩壊時間は、測定した6個の錠剤中の最短崩壊時間と最長崩壊時間を示した。

40

【 0 0 3 2 】

【表1】

表 1 . 実施例 1 及び比較例 1 により製した錠剤の崩壊時間

保 存 条 件	崩 壊 時 間 ( 分 )	
	実施例 1	比較例 1
1 . イニシャル	1 0 ～ 2 0 分	1 0 ～ 2 0 分
2 . 6 0 ° C で 7 日 間	1 5 ～ 2 5 分	5 0 ～ 6 0 分
3 . 6 0 ° C で 1 4 日 間	2 0 ～ 3 0 分	5 0 ～ 6 0 分
4 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 1 ケ 月 間	2 0 ～ 3 0 分	4 0 ～ 5 0 分
5 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 3 ケ 月 間	2 0 ～ 3 0 分	4 5 ～ 5 5 分

( 注 ) R . H . 7 5 % : 相 対 湿 度 7 5 %

## 【 0 0 3 3 】

この結果、ショ糖脂肪酸エステルを添加した錠剤の方が明らかに良好な崩壊性を示した（表 1）。

## 【 0 0 3 4 】

## [ 実施例 2 ]

実施例 1 の処方においてステアリン酸マグネシウム 5 0 g の代わりに硬化油 5 0 g を用いた処方により、実施例 1 と同様な製法で錠剤を得た。

## 【 0 0 3 5 】

## [ 実施例 2 の処方 ]

乳糖	4 0 0 0 g
トウモロコシデンプン	2 5 0 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	5 0 0 g
低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 0 0 g
硬化油	5 0 g
ショ糖脂肪酸エステル	5 0 g

## 【 0 0 3 6 】

## [ 比較例 2 ]

実施例 2 の処方において、ショ糖脂肪酸エステルを除いた以外は、実施例 2 と同様な製法で錠剤を得た。

## 【 0 0 3 7 】

## [ 比較例 2 の処方 ]

乳糖	4 0 0 0 g
トウモロコシデンプン	2 5 0 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	5 0 0 g
低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 0 0 g
硬化油	5 0 g

## 【 0 0 3 8 】

実施例 2 及び比較例 2 の処方により得られた錠剤を 6 0 及び 4 0 、相対湿度 7 5 % ( R . H . ) に保存し、崩壊時間の比較を行った。

## 【 0 0 3 9 】

## [ 試験例 2 ]

実施例 2 及び比較例 2 の処方により得られた錠剤の崩壊時間の測定は、第十二改正日本薬局方の崩壊試験に準じて、試験液に水を用い試験を行った。

この結果、実施例 2 に示すショ糖脂肪酸エステルを添加した錠剤の方が明らかに良好な崩壊性を示した（表 2）。

## 【 0 0 4 0 】

## 【 表 2 】

表 2 . 実施例 2 及び比較例 2 により製した錠剤の崩壊時間

保 存 条 件	崩 壊 時 間 ( 分 )	
	実 施 例 2	比 較 例 2
1 . イニシャル	1 0 ～ 2 0 分	1 0 ～ 2 0 分
2 . 6 0 ° C で 7 日 間	2 0 ～ 3 0 分	5 0 ～ 6 0 分
3 . 6 0 ° C で 1 4 日 間	2 0 ～ 3 5 分	6 0 分 以 上
4 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 1 ケ 月 間	2 0 ～ 3 0 分	4 0 ～ 5 0 分
5 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 3 ケ 月 間	3 0 ～ 4 0 分	4 0 ～ 5 5 分

( 注 ) : R . H . 7 5 % , 相 対 湿 度 7 5 %

## 【 0 0 4 1 】

## [ 実施例 3 ]

乳糖 1 3 0 g、トウモロコシデンプン 7 g 及びポリエチレングリコール 6 0 0 0 ( P タイプ、日本油脂 ( 株 ) 製 ) 8 g をポリ袋で 5 分間混合後、ローラーコンパクターミニ ( フロイント産業製 ) に投入後、1 mm スクリーンを通し、破碎、整粒後、顆粒を得た。得られた顆粒に結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム 5 g 及びショ糖脂肪酸エステル 5 g をポリ袋にて 1 0 分間混合した。得られた打錠用の顆粒を単発打錠機 ( 岡田精工製 ) より打錠成形し、8 mm 径の錠剤を得た。

## 【 0 0 4 2 】

## [ 実施例 3 の処方 ]

乳糖	1 3 0 g
トウモロコシデンプン	7 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	8 g
結晶セルロース	1 0 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g
ショ糖脂肪酸エステル	5 g

## 【 0 0 4 3 】

## [ 比較例 3 ]

実施例 3 の処方においてショ糖脂肪酸エステル 5 g を用いた処方により、実施例 3 と同様な製法で錠剤を得た。

## 【 0 0 4 4 】



## 〔比較例 3 の処方〕

乳糖	1 3 0 g
トウモロコシデンプン	7 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	8 g
結晶セルロース	1 0 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

【 0 0 4 5 】

## 〔試験例 3〕

実施例 3 及び比較例 3 により得られた錠剤を 6 0 及び 4 0 、相対湿度 7 5 % ( R . H . ) に保存し、崩壊時間の比較を行った。実施例 3 および比較例 3 の処方により得られた錠剤についての崩壊時間の測定は、第十二改正日本薬局方の崩壊試験に準じて試験液に水を用い試験を行った。

【 0 0 4 6 】

## 【表 3】

表 3 . 実施例 3 及び比較例 3 により製した錠剤の崩壊時間

保存条件	崩壊時間 (分)	
	実施例 3	比較例 3
1 . イニシャル	1 0 ~ 1 5 分	1 0 ~ 1 5 分
2 . 6 0 ° C で 7 日間	1 0 ~ 1 5 分	3 0 ~ 4 0 分
3 . 6 0 ° C で 1 4 日間	1 0 ~ 2 0 分	3 0 ~ 4 0 分
4 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 1 ヶ月間	1 0 ~ 2 0 分	2 5 ~ 3 5 分
5 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 3 ヶ月間	1 0 ~ 2 0 分	3 0 ~ 4 0 分

(注) : R.H.75%, 相対湿度 7 5 %

【 0 0 4 7 】

この結果、シヨ糖脂肪酸エステルを添加した錠剤の方が明らかに良好な崩壊性を示した (表 3 ) 。

【 0 0 4 8 】

## 〔実施例 4〕

実施例 3 の処方において、ステアリン酸マグネシウム 5 g に代わり硬化油 5 g を用いた処方により実施例 3 と同様な製法で錠剤を得た。

【 0 0 4 9 】

## 〔実施例 4 の処方〕

乳糖	1 3 0 g
トウモロコシデンプン	7 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	8 g
結晶セルロース	1 0 g
硬化油	5 g
シヨ糖脂肪酸エステル	5 g

【 0 0 5 0 】

## 〔比較例 4〕

実施例 4 の処方において、シヨ糖脂肪酸エステル 5 g を除いた処方により、実施例 3 と同様な製法により錠剤を得た。

【 0 0 5 1 】

## 〔比較例 4 の処方〕

乳糖	1 3 0 g
トウモロコシデンプン	7 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	8 g
結晶セルロース	1 0 g
硬化油	5 g

【 0 0 5 2 】

[ 試験例 4 ]

実施例 4 および比較例 4 により得られた錠剤を 6 0 及び 4 0 、相対湿度 7 5 % ( R . H . ) に保存し、崩壊時間の比較を行った。崩壊時間の測定は、第十二改正日本薬局方の崩壊試験に準じて、試験液に水を用い試験を行った。

10

【 0 0 5 3 】

【 表 4 】

表 4 . 実施例 4 及び比較例 4 により製した錠剤の崩壊時間

保存条件	崩壊時間 (分)	
	実施例 4	比較例 4
1 . イニシャル	1 0 ~ 1 5 分	1 0 ~ 1 5 分
2 . 6 0 ° C で 7 日間	1 5 ~ 2 0 分	2 0 ~ 3 0 分
3 . 6 0 ° C で 1 4 日間	1 5 ~ 2 0 分	3 0 ~ 4 0 分
4 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 1 ケ月間	1 5 ~ 2 5 分	2 0 ~ 3 0 分
5 . 4 0 ° C ; R . H . 7 5 % で 3 ケ月間	1 5 ~ 2 5 分	2 5 ~ 3 5 分

20

30

( 注 ) : R . H . 7 5 % , 相対湿度 7 5 %

【 0 0 5 4 】

この結果、シヨ糖脂肪酸エステルを添加した錠剤の方が明らかに良好な崩壊性を示した ( 表 4 ) 。

【 0 0 5 5 】

[ 実施例 5 ]

流動層造粒中に、有効成分 2 2 8 4 g、乳糖 2 1 6 8 g、部分 化デンプン 2 4 5 g、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 を 5 2 5 g および結晶セルロース 3 0 0 g を投入し、吸気温度 9 0 に設定し、流動させながら、加熱し、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 を溶融させた。粉末成分が、溶融過程のポリエチレングリコ - ル 6 0 0 0 に付着し、流動層中に浮遊する粉末がなくなったことを確認した後、冷風を送り、ポリエチレングリコール 6 0 0 0 の融点以下まで冷却して顆粒を得た。得られた顆粒を 1 6 メッシュにより篩過した後、硬化油 8 0 g 及びシヨ糖脂肪酸エステル 5 0 g を V 字型混合機にて 1 0 分間混合した。得られた打錠用の顆粒をロータリー打錠機 ( 畑製作所製、H T - 1 5 A ) により打錠成形し、6 mm 径の錠剤を得た。

40

【 0 0 5 6 】

50

## 〔実施例 5 の処方〕

薬剤（有効成分）	2 2 8 4 g
乳糖	2 1 6 8 g
部分 化デンプン	2 4 5 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	5 2 5 g
結晶セルロース	3 0 0 g
硬化油	8 0 g
シヨ糖脂肪酸エステル	5 0 g
【 0 0 5 7 】	

## 〔比較例 5 〕

10

実施例 5 の処方においてシヨ糖脂肪酸エステルを除く以外、実施例 1 と同様に操作することにより、錠剤を得た。

## 【 0 0 5 8 】

## 〔比較例 5 の処方〕

薬剤（有効成分）	2 2 8 4 g
乳糖	2 1 6 8 g
部分 化デンプン	2 4 5 g
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	5 2 5 g
結晶セルロース	3 0 0 g
硬化油	8 0 g

20

## 【 0 0 5 9 】

実施例 5 および比較例 5 の両者により得られた錠剤を 6 0 及び 4 0 、相対湿度 7 5 %（R . H . ）、室温にて保存し、崩壊時間を測定した。

## 【 0 0 6 0 】

## 〔試験例 5 〕

実施例 5 および比較例 5 の処方により得られた錠剤の崩壊時間の測定は、第十二改正日本薬局方の崩壊時間試験に準じて、試験液に水を用い試験を行った。この結果、シヨ糖脂肪酸エステルを添加した錠剤の方が明らかに良好な崩壊性を示した（表 5 ）。

## 【 0 0 6 1 】

## 【表 5 〕

30

表 5. 実施例 5 及び比較例 5 により製した錠剤の崩壊時間

保存条件	崩壊時間 (分)	
	実施例 5	比較例 5
1. イニシャル	10 ～ 20 分	10 ～ 20 分
2. 60 ° C、7 日間保存	20 ～ 30 分	50 ～ 60 分
3. 60 ° C、14 日間保存	20 ～ 30 分	50 ～ 60 分

10

20

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/38
<b>A 6 1 K 47/44 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/44
<b>A 6 1 P 7/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 7/02

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開昭60-255719(JP,A)  
特開平02-268117(JP,A)  
特開昭63-101320(JP,A)  
特開平02-193933(JP,A)  
特開昭62-042918(JP,A)  
特開平04-202131(JP,A)  
特開平05-078250(JP,A)  
国際公開第93/013758(WO,A1)  
特開平05-001070(JP,A)  
特開平05-148139(JP,A)  
特開平05-186354(JP,A)  
特開平04-261174(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/20  
A61K 31/4365  
A61K 47/26  
A61K 47/34  
A61K 47/36  
A61K 47/38  
A61K 47/44  
A61P 7/02