

(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2013-155184

(P2013-155184A)

(43) 公開日 平成25年8月15日(2013.8.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/513 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/513	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/4412 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4412	
<b>A 6 1 K 31/53 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/53	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-79362 (P2013-79362)	(71) 出願人	000207827
(22) 出願日	平成25年4月5日(2013.4.5)		大鵬薬品工業株式会社
(62) 分割の表示	特願2009-547903 (P2009-547903) の分割		東京都千代田区神田錦町1-27
原出願日	平成20年12月26日(2008.12.26)	(74) 代理人	110000084
(31) 優先権主張番号	特願2007-335754 (P2007-335754)		特許業務法人アルガ特許事務所
(32) 優先日	平成19年12月27日(2007.12.27)	(74) 代理人	100077562
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口粉粒状抗腫瘍剤

(57) 【要約】

【課題】高い薬理活性により、取り扱いが危険であることが多い抗腫瘍剤を安全に服用でき、カプセル剤や錠剤と同等の安定性を有する経口粉粒状抗腫瘍剤を提供する。

【解決手段】抗腫瘍剤を含有する粉粒状組成物を、セルロース誘導体を除く糖類によりコーティングしたことを特徴とする経口粉粒状抗腫瘍剤。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

( a ) テガフル、( b ) ギメラシル及び( c ) オテラシルカリウムを含有する粉粒状組成物を、糖アルコール(マンニトールを除く)又は二糖類によりコーティングしたことを特徴とする経口粉粒状抗腫瘍剤。

**【請求項 2】**

糖アルコール又は二糖類が、ショ糖である請求項 1 記載の経口粉粒状抗腫瘍剤。

**【請求項 3】**

( a ) テガフル、( b ) ギメラシル及び( c ) オテラシルカリウムをモル比 1 : 0 . 4 : 1 で含有する請求項 1 又は 2 に記載の経口粉粒状抗腫瘍剤。

10

**【請求項 4】**

コーティング膜で被覆した粉粒状物中にテガフルを 0 . 5 ~ 1 5 質量% 含む請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の経口粉粒状抗腫瘍剤。

**【請求項 5】**

コーティング膜で被覆した粉粒状物中にテガフルを 5 ~ 1 0 質量% 含む請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の経口粉粒状抗腫瘍剤。

**【請求項 6】**

剤形が顆粒剤である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の経口粉粒状抗腫瘍剤。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

20

**【0001】**

本発明は、糖類によるコーティング膜で被覆した経口粉粒状抗腫瘍剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

国立がんセンターがん対策情報センター「最新がん統計」によると、癌に罹患する確率(2000年)は、64歳までに男性11%、女性10%、74歳までに男性27%、女性17%である。また、厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」によれば、癌は昭和56年からわが国の死因の第1位を占め、平成16年には死亡数320,315人、総死亡数の31.1%となっている。

**【0003】**

30

このように、多くの国民が罹患する癌に対する治療法としては、外科療法、化学療法、放射線療法、遺伝子治療、免疫療法等が挙げられる。

この内、化学療法は抗腫瘍剤を用いて行う薬物療法であり、抗腫瘍剤には注射剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、顆粒剤などの剤形がある。

注射剤を用いた治療法は点滴を用いて徐々に投与することが多く、患者に長時間の拘束を強いている。一方、カプセル剤、錠剤などの経口剤は患者が自宅や職場など病院以外でも服用出来る事から、日常生活に著しい支障をきたさないといった大きな利点がある。そのため、術後の長期入院による治療が出来ない患者に対し、退院後のアジュバント療法として用いられることも多い。

**【0004】**

40

ところが臨床現場では、癌罹患率の高い高齢者は嚥下機能の低下に伴って錠剤やカプセル剤が嚥下困難なことが多い。また、癌患者の中には胃婁、経管チューブ等で栄養を摂取しているため、物理的に錠剤やカプセル剤が服用できない人もいる。そのために薬剤師による錠剤の粉碎やカプセル内容物の取り出し作業を行い、粉粒状製剤として投与しているのが現状である。

**【0005】**

一般的に、抗腫瘍効果を示す活性成分は劇薬に分類されるほど薬理活性が高いものが多く、その取り扱いには十分な注意を要する。しかしながら、錠剤の粉碎やカプセル内容物の取り出し作業によって調剤された抗腫瘍剤は、薬物が剥き出しの状態であるために、薬理活性の高い薬物によって汚染する危険性を常にはらんでおり、この汚染は、薬剤師のみ

50

ならず服用する患者や服薬介助者にまで及ぶ可能性がある。

一方、これまでに粉粒状製剤として散剤、ドライシロップ剤、細粒剤、顆粒剤等が上市されている。しかしながら、薬物が剥き出さないよう表面処理された粉粒状抗腫瘍剤としては現在までに腸溶性コーティングを施した顆粒剤が知られているのみであり（特許文献1）、コーティングの目的が主に副作用軽減であることから、安全に服用することを主眼にコーティングを施した粉粒状抗腫瘍剤は存在しなかった。これは薬理活性の高い抗腫瘍剤を患者、介助者及び医療従事者が取り扱うことに対して、配慮が不足していた為ではないかと考えられる。

【特許文献1】特開平4 - 3 6 2 3 7号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、高い薬理活性により、取り扱いが危険であることが多い抗腫瘍剤を安全に服用でき、カプセル剤や錠剤と同等の安定性を有する経口粉粒状抗腫瘍剤を提供することにある。

なお、本明細書において、「安全に服用できる」とは、薬物が剥き出しになっておらず、調剤及び服用時に薬物汚染することがないことをいう。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは上記課題を解決すべく、速やかに溶解する種々のコーティング基剤を用いて経口投与可能な粉粒状抗腫瘍剤の製造を試みた。

その結果、薬物をコーティングすることで薬物汚染の危険性はなくなったものの、従来の剤形では認められなかった新規類縁物質を含む総類縁物質量の増加が認められ、安定性が著しく低下する問題点が明らかとなった。

そのため、速やかに溶解するコーティング基剤を用いて、表面をコーティングしつつ従来の剤形と同等の安定性を有する、粉粒状物を得ることは不可能かと思われたが、本発明者らは、引き続き種々の検討を行ったところ、次の知見を得た。

(a) コーティング基剤に水溶性高分子ではなく、糖類を用いると従来の剤形と同等の安定性が確保できる。

(b) こうして得られる粉粒状物は、コーティング膜の物理的摩損が少ない為、調剤及び服用時に薬物が付着するおそれがなく、安全に服用できる。また、コーティング膜は速やかに溶解するためにバイオアベイラビリティーの低下を招かない。

本発明は、かかる知見に基づき、完成されたものである。

【0008】

すなわち、本発明は、抗腫瘍剤を含有する粉粒状組成物を、セルロース誘導体を除く糖類によりコーティングしたことを特徴とする経口粉粒状抗腫瘍剤を提供するものである。

本明細書において、「粉粒状物」とは、医薬品を粉又は粒状に製した製剤を指す。これら粉又は粒状に製した医薬品の粒度分布によって、散剤、細粒剤、顆粒剤等の分類がなされる。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、次の優れた効果が奏される。

(a) コーティング基剤に水溶性高分子ではなく、糖類を用いると従来の剤形と同等の安定性が確保できる。

(b) こうして得られる粉粒状物は、コーティング膜の物理的摩損が少ない為、調剤及び服用時に薬物が付着するおそれがない。また、コーティング膜は速やかに溶解するためにバイオアベイラビリティーの低下を招かない。

(c) したがって、本発明により、高い薬理活性により、取り扱いが危険であることが多い抗腫瘍剤を安全に服用でき、カプセル剤や錠剤と同等の安定性を有する経口粉粒状抗腫瘍剤が得られる。

10

20

30

40

50

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0010】

本発明における抗腫瘍剤としては、抗腫瘍効果を示す薬効成分を含むものであれば特に制限はなく、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、抗腫瘍性植物成分製剤等を挙げることができる。

アルキル化剤としては、具体的にはクロルエチルアミン系抗腫瘍剤、エチレンイミン系抗腫瘍剤、スルホン酸エステル系抗腫瘍剤等を挙げることができる。

代謝拮抗剤としては、具体的にはメルカプトプリン系抗腫瘍剤、メトトレキサート抗腫瘍剤、フルオロウラシル系抗腫瘍剤、シトシン系抗腫瘍剤等を挙げることができる。

抗腫瘍性抗生物質としては、具体的にはマイトマイシンC、アクチノマイシンD、プレオマイシン系抗腫瘍剤、アントラサイクリン系抗生物質、ネオカルチノスタチン抗腫瘍剤等を挙げることができる。

## 【0011】

また、その他として、アセグラトン、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール塩酸塩水和物、プロカルバジン塩酸塩、タモキシフェンクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、ゲフィチニブ、ソブゾキサソ、タミパロテン、トレチノイン、ピカルタミド、フルタミド、イマチニブメシル酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩等を挙げることができる。

## 【0012】

抗腫瘍剤のうちでも、薬効及び安全性の観点から、経口投与可能な抗腫瘍剤が好ましい。本明細書において、「経口投与可能な抗腫瘍剤」とは口から服用することによって抗腫瘍効果を示す薬効成分を含むものであれば特に制限はないが、現在経口剤として上市されている薬効成分を含むものが好ましい。

経口投与可能な抗腫瘍剤のうちでも、薬剤安定性を改善するという観点から、代謝拮抗剤が好ましく、特に好ましくはその配合剤である。代謝拮抗剤としてはメルカプトプリン、メトトレキサート、カペシタビン、カルモフル、テガフル、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、シタラピンオクホスファート、ヒドロキシカルバミド、テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を挙げられ、特に好ましくはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤であり、それらのモル比が1:0.4:1である配合剤が更に好ましい。

## 【0013】

本発明の経口粉粒状抗腫瘍剤は、上記抗腫瘍剤を含有する粉粒状組成物をセルロース誘導体を除く糖類によりコーティングしてなるものである。

本発明における糖類としては、セルロース誘導体を除く医薬品の添加剤として一般に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば単糖類、オリゴ糖、多糖類等を挙げることができる。

## 【0014】

単糖類としては、三炭糖（グリセロアルデヒド、ジヒドロキシアセトン等）、四炭糖（エリスロース、トレオース等）、五炭糖（キシロース、アラビノース、リボース、デオキシリボース等）、六炭糖（グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース等）、デオキシ糖（フコース、ラムノース、チオグルコース等）、アミノ糖（グルコサミン、ガラクトサミン等）、糖アルコール（マンニトール、イノシトール等）、ウロン酸（グルクロン酸、ガラクトツロン酸等）、アルドン酸（グルコン酸等）等を挙げることができる。

## 【0015】

オリゴ糖としては、二糖類（トレハロース、コージビオース、ニゲロース、マルトース、イソマルトース、メリビオース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、セロビオース、ラクトース、ツラノース、ショ糖、ロイクロース、パラチノース等）、三糖類（6-ケストース、1-ケストース、ネオケストース、メレチトース、ラフィノース、パノース、イソパノース、ラクトシュクロース等）、四糖類（スタキオース、スコロドース等）、五糖類（ベルバコース等）やその他（サイクロデキストリン、サイクロフルク

10

20

30

40

50

タン、サイクロデキストラン等)を挙げることができる。

【0016】

多糖類としては、デンプン、アガロース、カラギナン、キチン等を挙げることができる。

なお、これらの糖類は単独で又は2種以上組み合わせて使用してもよい。

【0017】

本発明における糖類のうちでも、薬剤安定性の改善及びコーティング膜の物理的摩損度の観点から、単糖類又はオリゴ糖が好ましく、特に糖アルコール又は二糖類が好ましく、更にマンニトール又はショ糖が好ましい。

【0018】

なお、本発明では糖類からセルロース及びセルロース誘導体は除かれ、除かれるセルロース誘導体としてはメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース等が挙げられる。

【0019】

これらの糖類をコーティングする対象となる粉粒状組成物としては、抗腫瘍剤と公知の製剤添加物を用いて通常の造粒手段により造粒したものが挙げられる。造粒手段としては、例えば、流動層造粒法、攪拌造粒法、転動流動層造粒法、押出し造粒法、噴霧乾燥造粒法等を用いて核粒子を造粒する手段が挙げられる。

【0020】

本発明に用いる粉粒状組成物の典型的な製造法としては、例えば、押出し造粒装置により、製剤添加物を用いて経口投与可能な抗腫瘍剤を含む核粒子を造粒する方法が挙げられる。

【0021】

上記製剤添加物は、これを使用する場合、本発明の効果を妨げない範囲で使用される。かかる製剤添加物としては、粉粒状製剤の製造に一般に用いられる種々の製剤添加剤であれば特に問題はなく、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、着香剤、矯味剤等を挙げることができる。賦形剤としては、糖類、軽質無水ケイ酸及びケイ酸カルシウム等を挙げることができる。崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、クロスポビドン、カルメロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウム等を挙げることができる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク及びショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。着色剤としては、食用黄色5号色素、食用赤色2号色素、食用青色2号色素、食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄及び酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オレンジ、レモン各種香料等を挙げることができる。矯味剤としては、L-メントール、カンフル、ハッカ等を挙げることができる。

【0022】

得られた造粒物(粉粒状組成物)のコーティング手段としては、流動層、コーティングパン等を用いる手段が挙げられる。

より好ましくは、流動層造粒コーティング装置を用いて、糖類を溶解した水溶液を、核粒子に噴霧してコーティングする方法を挙げることができる。

【0023】

なお、糖類によるコーティングの割合は本発明の効果を妨げない範囲であれば特に制限はないが、全コーティング量の70~100質量%が好ましく、更に割合が90~100質量%の範囲が特に好ましく、糖類のみでコーティングするのが特に好ましい。

また、コーティングの際のコーティング量は本発明の効果を妨げない範囲であれば特に制限はないが、粉粒状抗腫瘍剤全量に対して1~20質量%が好ましく、更に2~15質量%が好ましく、特に3~10質量%が好ましい。

【0024】

本発明の粉粒状抗腫瘍剤の剤形は、特に限定されるものではないが、例えば顆粒剤、散

10

20

30

40

50

剤及び細粒剤を挙げることができる。なお、顆粒剤、散剤及び細粒剤には、用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また、口腔内で速やかに溶解、崩壊し、水なしでも服用できる粉粒状物を含む。ここで本発明でいう粉粒状物の粒子径は、75～1400 $\mu\text{m}$ であるのが好ましく、顆粒剤である場合には更に250～1000 $\mu\text{m}$ であるのが好ましい。

#### 【0025】

本発明において、抗腫瘍剤としてテガフルを含む場合、1回のテガフル最低投与量は20mg程度と見込まれるが、薬物濃度が0.5質量%より低い場合、テガフル20mg相当量を服用するには4gより多くの粉粒状物を服用する必要があり、服用しやすいとは言い難く、また、薬物濃度が15質量%より高い場合、テガフル20mg相当量は133mgより少なくなるが、この量は一般的な分包装置では充てんする事が非常に困難な量となる為、テガフルをコーティング膜で被覆した粉粒状物中に0.5～15質量%で含むのが好ましく、特に5～10質量%で含むのが好ましい。

10

#### 【0026】

本発明の経口粉粒状抗腫瘍剤は抗腫瘍剤、及び必要に応じて前記製剤添加物を含有するものであり、薬物が表面に剥き出さないよう表面処理されているために薬物が付着するおそれがなく、安全に服用できる経口製剤である。

#### 【実施例】

#### 【0027】

以下に、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

20

#### 【0028】

##### 実施例 1

テガフル150g、ギメラシル43.5g、オテラシルカリウム147g、乳糖2659.5g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名「HPC-M」日本曹達株式会社製）60gを練合機（装置名「ダルトン万能混合攪拌機 25AM-02-rr」、株式会社ダルトン製）に仕込み、精製水300gを加え回転速度75 $\text{min}^{-1}$ で5分間練合した。

この練合物を0.5mmのスクリーンを装着した押出し造粒機（装置名「ペレッターダブル EXD-60」、不二パウダル株式会社製）を用いて造粒した。この造粒物を目開き1.5mmの篩で篩過後、流動層造粒コーティング装置（装置名「マルチプレックス MP-01」、株式会社パウレック製）を用いて乾燥した。乾燥後、得られた造粒物を355～1000 $\mu\text{m}$ に整粒し、顆粒剤を得た。

30

#### 【0029】

##### 比較例 1

精製水441gにヒプロメロース（置換度タイプ2910、商品名TC-5R）23.5g、タルク5.9gを加えコーティング液とした。実施例1の顆粒800gを流動層造粒コーティング装置（マルチプレックス MP-01）に仕込み、上記コーティング液をスプレー速度3.2g/分で噴霧してコーティング顆粒を得た。

40

#### 【0030】

##### 比較例 2～4

比較例1と同様の方法に従って、表1に示す水溶性高分子を表1に記載の量で用いてコーティング顆粒を得た。

#### 【0031】

##### 試験例 1

実施例1及び比較例1～4で得られた顆粒を60℃で10日間保存した後、生成する総類縁物質量を日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定した。

#### 【0032】

【表 1】

単位：質量部

	実施例	比較例			
	1	1	2	3	4
テガフル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ギメラシル	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45
オテラシルカリウム	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90
乳糖	88.65	88.65	88.65	88.65	88.65
ヒドロキシプロピルセルロース	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
タルク	—	0.75	0.75	0.75	0.75
ヒプロメロース <TC-5R>	—	3.00	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース <HPC-SL>	—	—	3.00	—	—
メチルセルロース <SM-4>	—	—	—	3.00	—
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 IR>	—	—	—	—	3.00
総類縁物質量(%)	0.30	1.12	0.86	1.14	1.77

10

## 【0033】

表1の結果から明らかなように、顆粒剤に水溶性高分子をコーティングすることで総類縁物質量が増加し安定性が低下することが判明した。

## 【0034】

## 実施例 2

テガフル 300 g、ギメラシル 87 g、オテラシルカリウム 294 g、乳糖 2319 g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名「HPC-L」日本曹達株式会社製）60 gを練合機（装置名「ダルトン万能混合攪拌機 25AM-02-r r」）に仕込み、精製水 300 gを加え回転速度  $75 \text{ min}^{-1}$  で10分間練合した。この練合物を 0.5 mmのスクリーンを装着した押し出し造粒機（装置名「ペレッターダブル EXD-60」）を用いて造粒した。この造粒物を、流動層造粒コーティング装置（装置名「マルチプレックス MP-01」）を用いて乾燥した。乾燥後、得られた造粒物を  $250 \sim 1000 \mu\text{m}$  に整粒し、顆粒剤を得た。

一方、ショ糖 15 gを精製水 135 gで溶解してコーティング液とした。上記の顆粒 500 gを流動層造粒コーティング装置（マルチプレックス MP-01）に仕込み、上記コーティング液をスプレー速度 9 g/分で噴霧してコーティング顆粒を得た。

20

30

## 【0035】

## 実施例 3

実施例 2と同様の方法に従って、D-マンニトール 25 gを精製水 225 gで溶解してコーティング液とした。上記の顆粒 500 gを流動層造粒コーティング装置（マルチプレックス MP-01）に仕込み、上記コーティング液をスプレー速度 12 g/分で噴霧してコーティング顆粒を得た。

## 【0036】

## 比較例 5

ショ糖を用いたコーティングを行わなかった以外は実施例 2と同様にして顆粒を得た。

40

## 【0037】

## 試験例 2

実施例 2、3及び比較例 5で得られた顆粒に防湿包装（HDPEボトル+シリカゲル）を施し、40 75% R.H. で6箇月間保存した後、生成する類縁物質量を日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定した。

## 【0038】

【表 2】

	実施例		比較例	カプセル剤
	2	3	5	
総類縁物質量(%)	0.29	0.23	0.24	0.30

## 【0039】

比較の為に上市品（テガフル・ギメラシル・オテラシルカプセル、販売名「TS-1カプセル」）の防湿包装（PTP+アルミ袋）品の総類縁物質量を合わせて示した。表2の結果から明らかなように、顆粒剤にショ糖又はD-マンニトールのコーティングを施しても総類縁物質量に大きな差がないことが判明した。なお、ショ糖とD-マンニトールではD-マンニトールのほうが多量にコーティングしているにもかかわらず、総類縁物質量が少ない。

10

## 【0040】

## 試験例 3

実施例 2、3 で得られたコーティング顆粒の摩損度を下記評価法に従って評価した。

評価法：

粒子径を 355 ~ 710 μm に整粒したコーティング顆粒約 30 g をアルミナ製ボール 4 個と共に、アルミナ製ポットを装着した遊星ボールミル（Pulverisette 5、FRITSCHE 製）に入れ、回転数 6 で 10 分間運転する。ポットから顆粒を取り出し、目開き 250 μm の篩で篩過する。なお、摩損度は下記式から算出する。

20

摩損度 A (%) = (仕込み量 - 目開き 250 μm 篩上質量) / 仕込み量 × 100

摩損度 A が小さいほど顆粒表面からの摩損が小さく、コーティング顆粒の場合薬物による汚染が防げることを意味している。

## 【0041】

## 【表 3】

	実施例	
	2	3
摩損度(=A) (%)	2.1	2.6

## 【0042】

上記測定法で別途測定したテガフル顆粒（「販売名：ステロジン顆粒、寿製薬株式会社製」）の摩損度は 7.4 % であった。表 3 の結果から明らかなように実施例 2、3 のコーティング顆粒は既存の顆粒剤に比べ殆ど摩損しないことが判明した。

30

## 【0043】

## 試験例 4

実施例 2、3 で得られた顆粒を日本薬局方一般試験法 製剤試験法収載溶出試験法に従い実施した。

< 測定条件 >

溶出試験法：第 2 法 (50 min<sup>-1</sup>)

試験液：水 (900 mL)

測定波長： = 262 nm

サンプリング：開始 5 分後

40

## 【0044】

## 【表 4】

成分名	実施例	
	2	3
テガフルの溶出率(%)	93.8	94.5
ギメラシルの溶出率(%)	84.2	83.7
オテラシルカリウムの溶出率(%)	93.4	94.0

50

## 【 0 0 4 5 】

表 4 の結果から明らかなように実施例 2、3 のコーティング顆粒からは 5 分間で薬効成分（テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム）の殆どが溶出した。

## 【 0 0 4 6 】

以上の結果より、コーティング基剤に水溶性高分子ではなく、糖類を用いると従来剤形と同等の安定性が確保できるうえ、コーティング膜は速やかに溶解し薬物が放出され、バイオアベイラビリティ低下の恐れがない事が判明した。更に、コーティング膜の物理的摩損が少ない為、調剤及び服用時に薬物が付着するおそれがなく、安全に服用できるものである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 2 1

(72)発明者 大西 敬人  
 徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2 大鵬薬品工業株式会社内

(72)発明者 尾形 哲夫  
 徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 2 大鵬薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA31 BB01 CC27 DD28C DD38H DD43 DD67H EE32 EE50  
 FF06 FF63  
 4C086 AA10 BC17 BC43 BC64 MA03 MA05 MA41 MA52 NA03 ZB26  
 ZC75