

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009 年 10 月 22 日(22.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/128489 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 38/00 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/057632
- (22) 国際出願日: 2009 年 4 月 16 日(16.04.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-107608 2008 年 4 月 17 日(17.04.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間 聡 (SAKUMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 杉田 拓男 (SUGITA, Takuo) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 木村 豪 (KIMURA, Go) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TABLET CONTAINING VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE

(54) 発明の名称: 塩酸バンコマイシンを含有する錠剤

(57) Abstract: Disclosed is a tablet for oral administration, which is characterized by containing a polyethylene glycol having an average molecular weight of 2,600-3,800 and/or a polyethylene glycol having an average molecular weight of 7,300-9,300. The tablet for oral administration has preferable drug release characteristics.

(57) 要約: 本発明は、平均分子量 2 6 0 0 ~ 3 8 0 0 のポリエチレングリコールおよび/または平均分子量 7 3 0 0 ~ 9 3 0 0 のポリエチレングリコールを含有することを特徴とする、薬物の好ましい放出特性を有する経口用錠剤を提供する。



WO 2009/128489 A1

明 細 書

発明の名称： 塩酸バンコマイシンを含有する錠剤

技術分野

[0001] 本発明はバンコマイシン含有経口剤に関する。より詳しくは、服用後に腸内で溶解され、感染性腸炎の治療その他に有効である塩酸バンコマイシン含有の錠剤に関する。

背景技術

[0002] 塩酸バンコマイシンはストレプトマイセス・オリエンタリス (*Streptomyces orientalis*) 由来のグリコペプチド系抗生物質であり、他の抗生物質が効きにくいMRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) に有効であるため、抗MRSA剤として多用されている。

塩酸バンコマイシンは経口投与しても消化器官からは殆ど吸収されないもので、通常、注射剤として用いられる。例えば、PCT国際特許公開公報 (下記特許文献1参照) に開示された塩酸バンコマイシンの凍結乾燥製剤は基本的には注射剤と理解される。

一方、MRSAによる感染性腸炎の治療や、骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合等には経口投与が有効であり、塩酸バンコマイシンの散剤が市販されている。しかし、用時にこの散剤を適宜溶解して服用しなければならず、製剤の調製が煩雑である。また、散剤を溶解した溶液を服用した場合、苦味、渋味があり、服用しにくい。従って、服用性や苦味等の欠点を克服した錠剤が望まれている。

しかし、塩酸バンコマイシン自体が大変吸湿しやすく、錠剤を製造すること自体困難である。特許文献2には、吸湿しやすい薬物とPEG8000を含有する固体分散剤について記載されているが、具体的な錠剤の製造については記載されていない。また、特許文献3には、塩酸バンコマイシンの溶出を制御するペレットについて記載されているが、使用されているポリマーは、ポリエチレングリコールではなくポリエチレンオキシドである。また該ペ

レットは、塩酸バンコマイシンの持続性を目的としたものであり、服用性や苦味等の改善を目的としたものではない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第01／47542号パンフレット

特許文献2：特表2006-514052

特許文献3：特表2000-513028

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明者らは簡便に服用することができる塩酸バンコマイシンの錠剤を得る目的で、高分子マトリクス錠剤を種々検討した。塩酸バンコマイシン経口剤の問題点のひとつは、塩酸バンコマイシンの強い苦味である。例えば錠剤の表面を皮膜化すれば、苦味の克服は可能であるが、コーティングのための製剤工程が別途必要となる他、溶出がその分遅くなって腸内で有効成分の塩酸バンコマイシンを100%放出させることが困難となる。また、コーティングにおいて、水等の溶媒を使用するため、高吸湿性で吸湿下において分解しやすい塩酸バンコマイシンに悪影響を与える可能性がある。

また、塩酸バンコマイシンの原薬として多用される塩酸塩の吸湿性が錠剤の製造を困難としている。錠剤製造のための賦形剤・結合剤は多種知られているが、本件の場合、安定で錠剤としての適度な硬度を付与し、かつ口腔内では崩壊せず腸内移行後は完全に崩壊するような錠剤設計が求められる。

課題を解決するための手段

[0005] 検討の結果、特定のポリエチレングリコールを用いたマトリクス錠剤が適度な硬度の錠剤を提供するのみならず、服用時の苦味を抑制しかつ有効成分の好ましい放出特性を与え得ることが明らかとなった。

[0006] すなわち、本発明は、以下の発明に関する。

1. 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、平均分子量2600～380

0のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコール10～80重量部を含有することを特徴とする、塩酸バンコマイシンを含有する錠剤。

2. さらに流動化剤を含有する上記1記載の錠剤。

3. 流動化剤が二酸化ケイ素である上記2記載の錠剤。

4. 流動化剤が含水二酸化ケイ素である上記3記載の錠剤。

5. 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、流動化剤が0.5～20重量部である、上記1～4のいずれかに記載の錠剤。

6. さらに賦形剤を含有する上記1～5のいずれかに記載の錠剤。

7. 賦形剤がセルロース類、糖類、糖アルコール類および無機物質から選択される1または2以上である上記6記載の錠剤。

8. 賦形剤が結晶セルロース、エリスリトール、D-ソルビトール、キシリトール、D-マンニトール、マルチトール、ショ糖、ブドウ糖、乳糖、還元麦芽糖水飴、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、コーンスターチおよび部分 α 化デンプンから選択される1または2以上である上記7記載の錠剤。

9. 賦形剤が結晶セルロースである上記8記載の錠剤。

10. 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、賦形剤が2.5～25重量部である、上記1～9のいずれかに記載の錠剤。

11. さらに滑沢剤を含有する上記1～10のいずれかに記載の錠剤。

12. 滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである上記11記載の錠剤。

13. 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、滑沢剤が0.01～5重量部である、上記1～12のいずれかに記載の錠剤。

14. 製剤全量に対し、塩酸バンコマイシン10～99重量部、平均分子量2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコール1～50重量部、含水二酸化ケイ素0.1～10重量部、結晶セルロース1～20重量部、ならびにステア

リン酸マグネシウム 0.01～5 重量部を含有する、上記 1～13 のいずれかに記載の錠剤。

15. 錠剤の硬度が 30 N 以上である上記 1～14 のいずれかに記載の錠剤。

16. 日本薬局方溶出試験法において、第 1 液における試験開始 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率が 90 % 以上である上記 1～15 のいずれかに記載の錠剤。

17. 日本薬局方溶出試験法において、第 1 液における試験開始 5 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率が 20 % 以下であり、かつ 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率が 90 % 以上である上記 16 記載の錠剤。

18. 吸湿平衡状態となった塩酸バンコマイシンを含む粉末を、打錠することを特徴とする、錠剤の製造方法。

19. 以下の工程を含む錠剤の製造方法：

- i) 塩酸バンコマイシンを含む粉末を打錠する工程、
- ii) 前記 i) 工程で得られた錠剤を粉碎する工程、
- iii) 前記 ii) 工程で得られた固形物を打錠する工程、
- iv) 前記 iii) 工程で得られた錠剤を湿度 0.1～2 % の室温下で乾燥させる工程。

20. 錠剤において塩酸バンコマイシンの溶出率を制御する方法であって、平均分子量 2600～3800 のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量 7300～9300 のポリエチレングリコールを含有させることを含んでなる方法。

21. 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第 1 液における試験開始 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率を 90 % 以上に制御する、上記 20 に記載の方法。

22. 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第 1 液における試験開始 5 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率を 20 % 以下とし、かつ 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率を 90 % 以上に制御する上記 20 記載の方法

。

23. 錠剤において薬物の溶出率を制御する方法であって、平均分子量2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールを含有させることを含んでなる方法

。

24. 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第1液における試験開始60分後の薬物の溶出率を90%以上に制御する、上記23に記載の方法。

25. 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第1液における試験開始5分後の薬物の溶出率を20%以下とし、かつ60分後の薬物の溶出率を90%以上に制御する上記23記載の方法。

発明の効果

[0007] 本発明によれば、服用時に苦味を感じさせず、かつ、胃から小腸移行時に有効成分が放出される、感染性腸炎の治療等に有用な塩酸バンコマイシンの経口用錠剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0008] [図1] A法による錠剤の製造工程

[図2] 種々の結合剤（水溶性高分子）を用いた場合の塩酸バンコマイシンの溶出率

[図3] 結合剤（水溶性高分子）の配合量を変更した場合の塩酸バンコマイシンの溶出率

[図4] B法による錠剤の製造工程

発明を実施するための形態

[0009] 本発明に用いる塩酸バンコマイシンは、例えば米国特許第3067099号記載の方法により製造することができる。また市販の医薬品グレードの原薬を用いることもできる。塩酸バンコマイシンの遊離塩基は水に難溶であるため、そのままでは製剤化の原薬としては好ましくなく、遊離塩基を水溶性塩に変換したのち使用される場合が多い。従って本発明に用いる塩酸バンコ

マイシンの薬学的に許容される塩としては、水溶性塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩など水溶性の無機塩および水溶性の有機塩が挙げられる。とりわけ塩酸塩が好ましい。

塩酸バンコマイシンの含有量は、製剤全量に対し、10～99重量部、好ましくは20～90重量部、より好ましくは30～80重量部である。この量よりも少なければ、錠剤の服用量が多くなる可能性があり、多ければ、塩酸バンコマイシンの吸湿性を十分に抑制することができない恐れがある。

[0010] 本発明の塩酸バンコマイシン錠剤は、有効成分としての塩酸バンコマイシンと結合剤としてのポリエチレングリコールを含んでなる。ここで使用されるポリエチレングリコールとしては、その平均分子量（第15改正日本薬局方、マクロゴール4000の項において記載される平均分子量試験によって測定）は、300～20000の範囲のものであり、具体的にはPEG300、PEG600、PEG1000、PEG1540、PEG2000、PEG4000、PEG6000、PEG20000）、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000等があげられる。好ましくは、平均分子量2600～3800または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールのものが好適に用いられ、具体的にはPEG4000、PEG6000、マクロゴール4000、マクロゴール6000である。

ポリエチレングリコールの含有量は、塩酸バンコマイシン100重量部に対し、10～80重量部、好ましくは12.5～75重量部、より好ましくは15～70重量部である。また、製剤全量に対し、1～50重量部、好ましくは3～45重量部、より好ましくは5～40重量部である。この量よりも少なければ、製品として安定な形状の保持を保証する錠剤の硬度が得られない恐れがあり、この量よりも多ければ、錠剤の崩壊時間が遅くなる可能性があり、同時に塩酸バンコマイシンの溶出速度が遅くなる可能性がある。

[0011] 本発明の塩酸バンコマイシン含有錠剤は、上記ポリエチレングリコールの

他、流動化剤、賦形剤、滑沢剤を含むことができる。

流動化剤としては、一般に製剤学的に用いられるものでよいが、具体的には二酸化ケイ素、酸化チタン等が例示される。二酸化ケイ素として、具体的には含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸等が例示され、好ましくは含水二酸化ケイ素が好適に使用される。流動化剤の含有量としては、塩酸バンコマイシン100重量部に対し、0.5～20重量部、好ましくは1～17.5重量部、より好ましくは3～15重量部である。また、製剤全量に対して、0.1～10重量部、好ましくは0.5～8重量部、より好ましくは1～7重量部である。この量よりも少なければ、塩酸バンコマイシンの原薬自体は、吸湿性があるので、流動性がさらに悪くなる恐れがあり、多ければ塩酸バンコマイシン自体の含量が相対的に低下する可能性がある。

[0012] 賦形剤としては、一般に製剤学的に用いられるものでよいが、具体的には結晶セルロース、エリスリトール、D-ソルビトール、キシリトール、D-マンニトール、マルチトール、ショ糖、ブドウ糖、乳糖、還元麦芽糖水飴、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、コーンスターチ、部分 α 化デンプン等が例示され、好ましくは結晶セルロースが好適に使用される。賦形剤の含有量は、塩酸バンコマイシン100重量部に対し、2.5～25重量部、好ましくは5～22.5重量部、より好ましくは7.5～20重量部である。また、製剤全量に対して、1～20重量部、好ましくは2.5～17.5重量部、より好ましくは5～15重量部である。

[0013] 滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム等が例示され、好ましくはステアリン酸マグネシウムが好適に使用される。滑沢剤の含有量は、塩酸バンコマイシン100重量部に対し、0.01～5重量部、好ましくは0.05～4重量部、より好ましくは0.1～3重量部である。また、製剤全量に対して、0.01～5重量部、好ましくは0.05～4重量部、より好ましくは0.1～3重量部である。

- [0014] その他の添加剤として、矯味剤（例：アスコルビン酸）、香料（例：メントール）等がある。
- [0015] 本錠剤の好ましい態様としては、以下のとおりである。すなわち、製剤全量に対し、塩酸バンコマイシンが10～99重量部、平均分子量が2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールが1～50重量部、流動化剤が0.1～10重量部、賦形剤が1～20重量部、滑沢剤が0.01～5重量部である。好ましくは、製剤全量に対し、塩酸バンコマイシンが20～90重量部、平均分子量が2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールが3～45重量部、流動化剤が0.5～8重量部、賦形剤が2.5～17.5重量部、滑沢剤が0.05～4重量部である。より好ましくは、製剤全量に対し、塩酸バンコマイシンが30～80重量部、平均分子量が2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールが5～40重量部、流動化剤が1～7重量部、賦形剤が5～15重量部、滑沢剤が0.1～3重量部である。
- [0016] 本錠剤のより好ましい態様としては、以下のとおりである。すなわち、製剤全量に対し、塩酸バンコマイシンが10～99重量部、マクロゴール4000および／またはマクロゴール6000が1～50重量部、含水二酸化ケイ素が0.1～10重量部、結晶セルロースが1～20重量部、ステアリン酸マグネシウムが0.01～5重量部である。好ましくは、製剤全量に対し、塩酸バンコマイシンが20～90重量部、マクロゴール4000および／またはマクロゴール6000が3～45重量部、含水二酸化ケイ素が0.5～8重量部、結晶セルロースが2.5～17.5重量部、ステアリン酸マグネシウムが0.05～4重量部である。より好ましくは、製剤全量に対し、塩酸バンコマイシンが30～80重量部、マクロゴール4000および／またはマクロゴール6000が5～40重量部、含水二酸化ケイ素が1～7重量部、結晶セルロースが5～15重量部、ステアリン酸マグネシウムが0.

1～3重量部である。

[0017] 塩酸バンコマイシン原薬自体に強い苦味と渋みがあるのに対し、塩酸バンコマイシンを含有した本発明錠剤は、溶出初期の溶出率を抑制し、苦味はほとんど感じない。一方、消化管内の殺菌を行うため、ある程度の時間、好ましくは投与60分後には、錠剤からほとんどの塩酸バンコマイシンが溶出する必要がある。従って、溶出挙動として好ましくは、日本薬局方の溶出試験法において、試験開始60分後の溶出率が90%以上、より好ましくは日本薬局方の溶出試験法において、試験開始5分後で塩酸バンコマイシンの溶出率が約20%以下であり、60分後の溶出率は90%以上であることが望ましい。また、薬物の水溶解度にもよるが、平均分子量2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールを含有することによって、塩酸バンコマイシン以外の薬物でも上記溶出挙動を達成することができる。なお、塩酸バンコマイシンの原薬自体は、試験開始5分以内に溶出率が100%に達する。

[0018] 本発明の錠剤の硬度は、通常の服用に耐えうる硬度であり、またバラ包装にした場合も錠剤が破損しない程度の錠剤の硬度であればよく、具体的には30N以上、好ましくは35N以上、より好ましくは40N以上である。

[0019] 塩酸バンコマイシンの吸湿性に対処するため、本発明者らは以下の製剤方法を採用するに至った。本発明の塩酸バンコマイシン錠剤は、好ましくは以下の方法（A法またはB法）により製造することができる。

1. A法

塩酸バンコマイシンを放置すると、一定量の水分を吸収した後、大気中の水分と平衡、すなわち吸着平衡に達する（これを、吸湿済原体と呼ぶ）。この吸湿済原体は、非吸湿性である一般の製剤原料と同様に取り扱うことが可能であり、通常の製剤方法に従って吸湿済原体を含有した錠剤を製造した後、これを乾燥させて本発明の塩酸バンコマイシン錠剤を得る（後記試験例1参照）。吸湿済原体を製造する条件としては、塩酸バンコマイシンの原薬を好ましくは、25℃、相対湿度60%環境下で24時間以上放置する必要がある。

ある。また、吸湿済原体は、ハロゲン水分計を用いて水分値を測定し、この水分値を考慮して、添加剤の配合量を決定する。

2. B法

吸湿性の塩酸バンコマイシンと各添加剤を秤量した後、混合して打錠し、塩酸バンコマイシンの錠剤（この錠剤を以下「スラグ錠」という。）を製造する。このスラグ錠を粉碎して得られる顆粒の吸湿性は24時間で3%以下と十分に小さく、これに含有される塩酸バンコマイシンの定量が可能となる。この時点で、スラグ錠を粉碎した顆粒の水分値を測定し、この水分値を考慮し、必要量の添加剤を秤量して混合し、再度打錠して得られた錠剤を乾燥後、本発明の塩酸バンコマイシン錠剤を得る（後記試験例2参照）。なお、本製造方法においては、塩酸バンコマイシンの吸湿済原体を製造する必要がなく、より実用的な製造方法である。

[0020] 塩酸バンコマイシンは吸湿性が高いので、上記A法またはB法において打錠して得られた錠剤を乾燥させることが好ましく、特に低湿度（湿度約0.1～2%）の室温下で乾燥させるのが好ましい。乾燥は、低湿下の室温で錠剤を放置してもよいし、低湿の室温の空気を錠剤に吹き付けてもよい。湿度は、約0.8%が特に好ましい。

実施例

[0021] 以下に実施例および比較例を用いて本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0022] （試験例1）結合剤（水溶性高分子）の検討

1. 錠剤製造法（A法、図1参照）

（1）吸湿済原体の製造

所定量の塩酸バンコマイシンを25℃、相対湿度60%環境下で24時間以上放置し、吸湿平衡となるまで吸湿させる。その後、ハロゲン水分計を用いて水分値を測定し、塩酸バンコマイシンに吸湿した水分値を算出する。

（2）錠剤の製造

表1に示す塩酸バンコマイシンおよび各添加剤を所定量秤量、篩過後に混

合し、混合末とする。この混合末に滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを投入、混合し、製錠末とする。製錠末を以下の条件で打錠し、錠剤を製造した。製造した錠剤を通気温度 40℃、90 分間乾燥後、追加乾燥として五酸化二リン粉末共存下でデシケータ（相対湿度 0%）に保存し、減圧下、室温（25℃）で約 120 時間放置した。なお、塩酸バンコマイシンの所定量は、前述の吸湿水分を考慮し、秤量をおこなった。

打錠条件

打錠機：ABS100S 型静的圧縮機（JT トーシ社製）

打錠圧：7 kN

錠剤形状：円形錠、φ10mm、2 段 R（R1：2.2、R2：2.5）

[表1]

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3
塩酸バンコマイシン	61.9	61.9	61.9	61.9	45.0
マクロゴール 4000	37.1	—	—	—	—
マクロゴール 6000	—	37.1	—	—	—
HPC-SL	—	—	37.1	—	—
HPMC	—	—	—	37.1	—
D-マンニトール	—	—	—	—	45.0
含水二酸化ケイ素	—	—	—	—	9.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

(数字は重量%)

HPC-SL：ヒドロキシプロピルセルロース

HPMC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース

[0023] 2. 錠剤硬度の測定

(測定方法)

ERWEKA 錠剤硬度測定装置（ERWEKA 社製）で錠剤硬度を測定した（錠剤 2 錠の平均）。

(測定結果)

実施例 1、2、比較例 1～3 の錠剤硬度を測定し、結果を表 2 にまとめた。その結果、比較例 3 は、非常に脆く、手で軽く押さえただけで、破損した。その他の錠剤は表 2 の通りであり、いずれも実用上問題のない硬度であり

、目標の硬度である40Nを超えていた。

[表2]

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
錠剤硬度 (N)	87	55	187	68	非常に脆い

[0024] 3. 苦味官能試験

(試験方法)

成人男子5人に上記製造した錠剤を服用してもらい、錠剤を30秒程度口腔内に含んだときの苦味を評価した。

(試験結果)

実施例1、2、比較例1、2について、苦味官能試験をおこなった結果、いずれの錠剤もほとんど苦味を感じなかった。

[0025] 4. 溶出試験

(試験方法)

日本薬局方第15改正にある溶出試験法に基づき、試験をおこなった。溶出試験液第1液(pH 1.2)を用い、パドル法にて溶出試験をおこなった(パドル回転数: 50rpm)。溶出したバンコマイシン量は紫外可視吸光度測定法により溶出試験液の280nmの吸光度を測定することにより求めた。

(試験結果)

実施例1、2、比較例1、2の錠剤について、溶出試験をおこなった結果を、図2に示す。その結果、水溶性高分子としてマクロゴール4000、6000を使用した錠剤(実施例1、2)であれば、試験開始60分後で溶出率がほぼ100%であった。一方、水溶性高分子として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を使用した錠剤(比較例1、2)であれば、試験開始60分後の溶出率は、90%未満であった。

以上の結果から、結合剤(水溶性高分子)として、本発明のポリエチレングリコールが好適であることが明らかとなった。

[0026] (試験例2) 結合剤(水溶性高分子)の配合量の検討

1. 錠剤製造法

錠剤の製造方法は、試験例 1 と同様である。表 3 に示す処方によって、錠剤を製造した。結合剤としてマクロゴール 6000 を用い、塩酸バンコマイシンとマクロゴール 6000 の配合比率を変更した。

[表3]

	実施例 3	実施例 4	実施例 5
塩酸バンコマイシン	62.5	67.6	78.1
マクロゴール 6000	32.5	27.0	15.6
含水二酸化ケイ素	4.0	4.3	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.1	1.25
合計	100.0	100.0	100.0

(数字は重量%)

[0027] 2. 錠剤硬度の測定

試験例 1 と同様に、錠剤硬度を測定し、結果を表 4 に示す。その結果、実施例 3～5 のいずれの錠剤も、目標の錠剤硬度である 40 N を超えていた。

[表4]

	実施例 3	実施例 4	実施例 5
錠剤硬度 (N)	74	67	51

[0028] 3. 苦味官能試験

試験例 1 と同様に、苦味官能試験をおこなった。その結果、実施例 3～5 のいずれの錠剤もほとんど苦味を感じなかった。

[0029] 4. 溶出試験

試験例 1 と同様に、溶出試験をおこなった。結果を図 3 に示す。その結果、塩酸バンコマイシンに対するマクロゴール 6000 の割合が多くなれば溶出速度が若干低下する傾向はあるものの、試験開始 60 分後の溶出率は、実施例 3～5 のいずれの製剤もほぼ 100% であった。

[0030] (試験例 3) 実生産における錠剤の製造方法 (B 法、図 4 参照)

1. スラグ錠剤の製造法

錠剤の処方を表 5 に示す。有効成分である塩酸バンコマイシンおよび各添

加剤を所定量秤量する。秤量した塩酸バンコマイシン及び各添加剤を篩過、混合し、混合末とする。混合末へ滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを所定量添加し、混合後、製錠末とし、打錠機にて下記打錠条件で圧縮成型する（第一プレス）。この錠剤をスラグ錠剤という。

2. 最終錠剤の製造法

スラグ錠剤をフィッツミルまたはパワーミルで $500\mu\text{m}$ 以上の顆粒が10%以下で $150\mu\text{m}$ 以下の顆粒が50%以下となるように粉碎し、調粒顆粒とする。調粒顆粒の水分値をハロゲン水分計用いて測定し、所定量のマクロゴール6000、結晶セルロースを加え、混合し、この混合顆粒に滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを投入し、製錠顆粒とし、当該顆粒を下記打錠条件で打錠機にて圧縮成型する。なお、結晶セルロースは、塩酸バンコマイシンの吸湿水分も考慮し、錠剤全体が100重量%となるように添加する。圧縮成型された錠剤を低湿（湿度0.8%）の圧縮空気を吹き付けることによって、乾燥をおこない、最終錠剤（実施例6）を製造した。

[表5]

	実施例6
塩酸バンコマイシン	69.4 (250mg力価)
マクロゴール6000	16.7 (60mg)
結晶セルロース	適量 (標準値30mg)
含水二酸化ケイ素	4.4 (16mg)
ステアリン酸マグネシウム	1.1 (4mg)
合計	100.0

(数字は重量%)

産業上の利用可能性

[0031] 本発明は服用時の苦味のない、感染性腸炎の治療等に有用な塩酸バンコマイシンの経口投与用錠剤を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、平均分子量2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコール10～80重量部を含有することを特徴とする、塩酸バンコマイシンを含有する錠剤。
- [請求項2] さらに流動化剤を含有する請求項1記載の錠剤。
- [請求項3] 流動化剤が二酸化ケイ素である請求項2記載の錠剤。
- [請求項4] 流動化剤が含水二酸化ケイ素である請求項3記載の錠剤。
- [請求項5] 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、流動化剤が0.5～20重量部である、請求項1～4のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項6] さらに賦形剤を含有する請求項1～5のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項7] 賦形剤がセルロース類、糖類、糖アルコール類および無機物質から選択される1または2以上である請求項6記載の錠剤。
- [請求項8] 賦形剤が結晶セルロース、エリスリトール、D-ソルビトール、キシリトール、D-マンニトール、マルチトール、ショ糖、ブドウ糖、乳糖、還元麦芽糖水飴、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、コーンスターチおよび部分 α 化デンプンから選択される1または2以上である請求項7記載の錠剤。
- [請求項9] 賦形剤が結晶セルロースである請求項8記載の錠剤。
- [請求項10] 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、賦形剤が2.5～25重量部である、請求項1～9のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項11] さらに滑沢剤を含有する請求項1～10のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項12] 滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである請求項11記載の錠剤。
- [請求項13] 塩酸バンコマイシン100重量部に対し、滑沢剤が0.01～5重量部である、請求項1～12のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項14] 製剤全量に対し、塩酸バンコマイシン10～99重量部、平均分子量2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均

分子量 7300～9300 のポリエチレングリコール 1～50 重量部、含水二酸化ケイ素 0.1～10 重量部、結晶セルロース 1～20 重量部、ならびにステアリン酸マグネシウム 0.01～5 重量部を含有する、請求項 1～13 のいずれかに記載の錠剤。

[請求項15] 錠剤の硬度が 30 N 以上である請求項 1～14 のいずれかに記載の錠剤。

[請求項16] 日本薬局方溶出試験において、第 1 液における試験開始 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率が 90 % 以上である請求項 1～15 のいずれかに記載の錠剤。

[請求項17] 日本薬局方溶出試験法において、第 1 液における試験開始 5 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率が 20 % 以下であり、かつ 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率が 90 % 以上である請求項 16 記載の錠剤。

[請求項18] 吸湿平衡状態となった塩酸バンコマイシンを含む粉末を、打錠することを特徴とする、錠剤の製造方法。

[請求項19] 以下の工程を含む錠剤の製造方法：

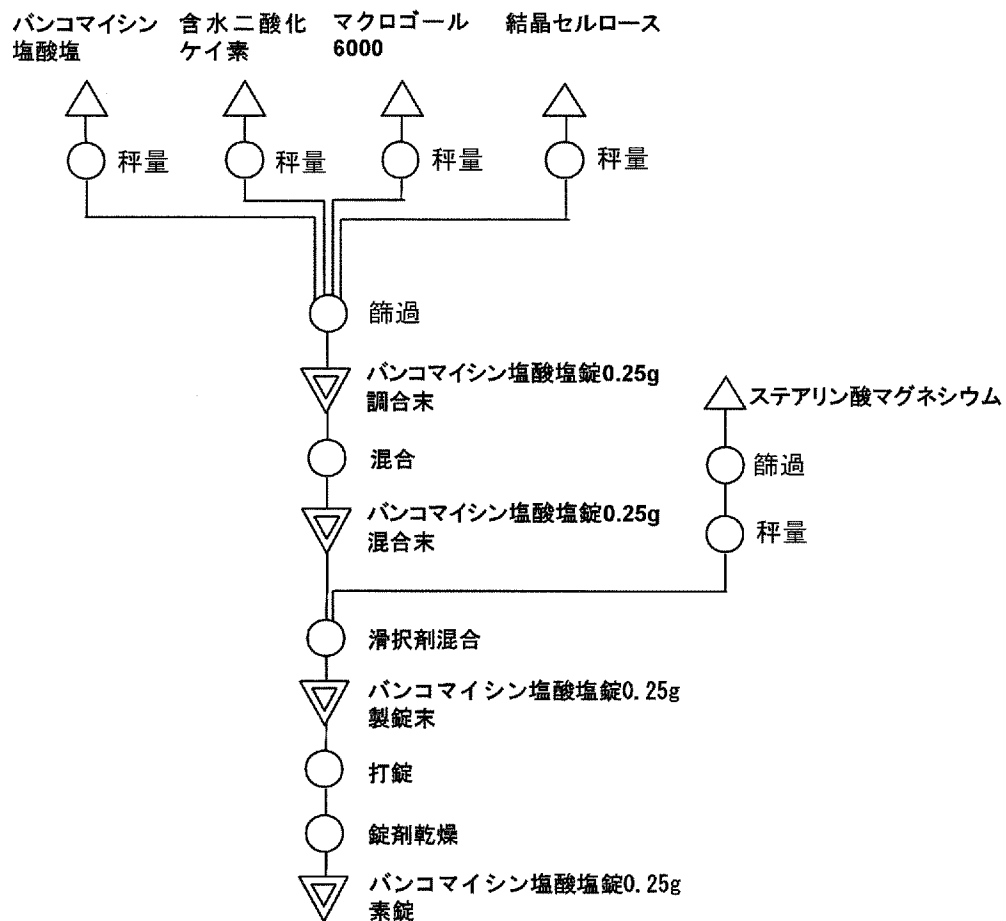
- i) 塩酸バンコマイシンを含む粉末を打錠する工程、
- ii) 前記 i) 工程で得られた錠剤を粉碎する工程、
- iii) 前記 ii) 工程で得られた固形物を打錠する工程、
- iv) 前記 iii) 工程で得られた錠剤を湿度 0.1～2 % の室温下で乾燥させる工程。

[請求項20] 錠剤において塩酸バンコマイシンの溶出率を制御する方法であって、平均分子量 2600～3800 のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量 7300～9300 のポリエチレングリコールを含有させることを含んでなる方法。

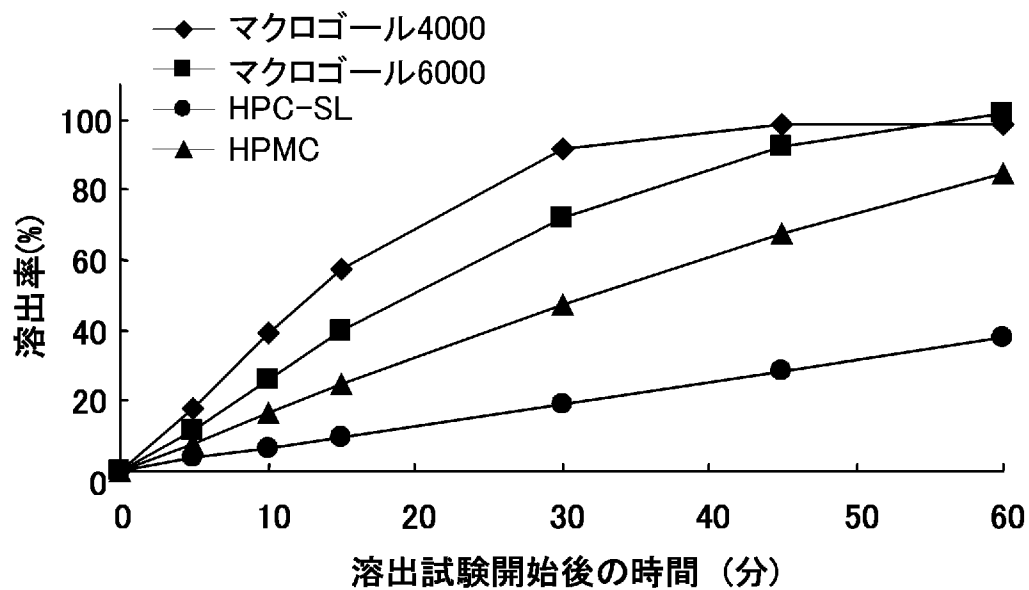
[請求項21] 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第 1 液における試験開始 60 分後の塩酸バンコマイシンの溶出率を 90 % 以上に制御する、請求項 20 に記載の方法。

- [請求項22] 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第1液における試験開始5分後の塩酸バンコマイシンの溶出率を20%以下とし、かつ60分後の塩酸バンコマイシンの溶出率を90%以上に制御する請求項20記載の方法。
- [請求項23] 錠剤において薬物の溶出率を制御する方法であって、平均分子量2600～3800のポリエチレングリコールおよび／または平均分子量7300～9300のポリエチレングリコールを含有させることを含んでなる方法。
- [請求項24] 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第1液における試験開始60分後の薬物の溶出率を90%以上に制御する請求項23記載の方法。
- [請求項25] 日本薬局方溶出試験法に従う溶出試験において、第1液における試験開始5分後の薬物の溶出率を20%以下とし、かつ60分後の薬物の溶出率を90%以上に制御する請求項23記載の方法。

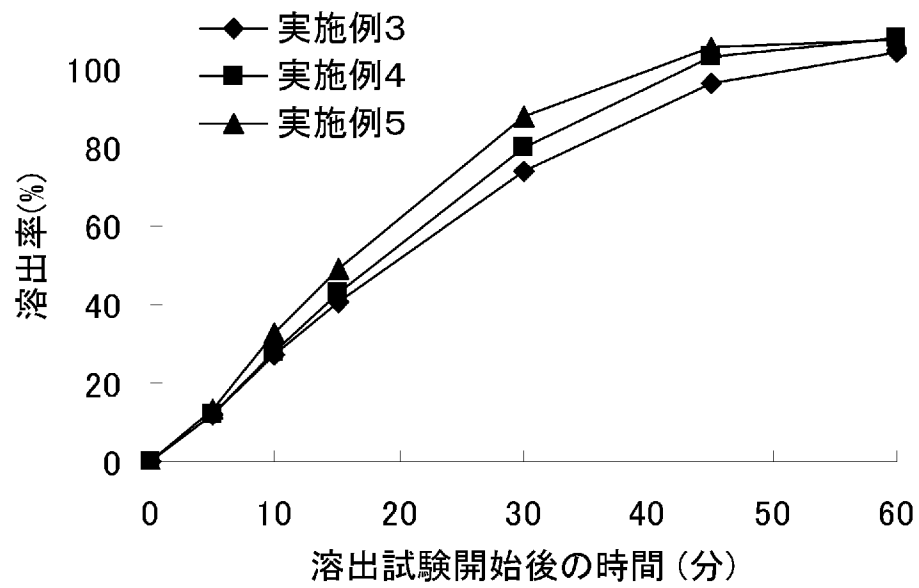
[図1]



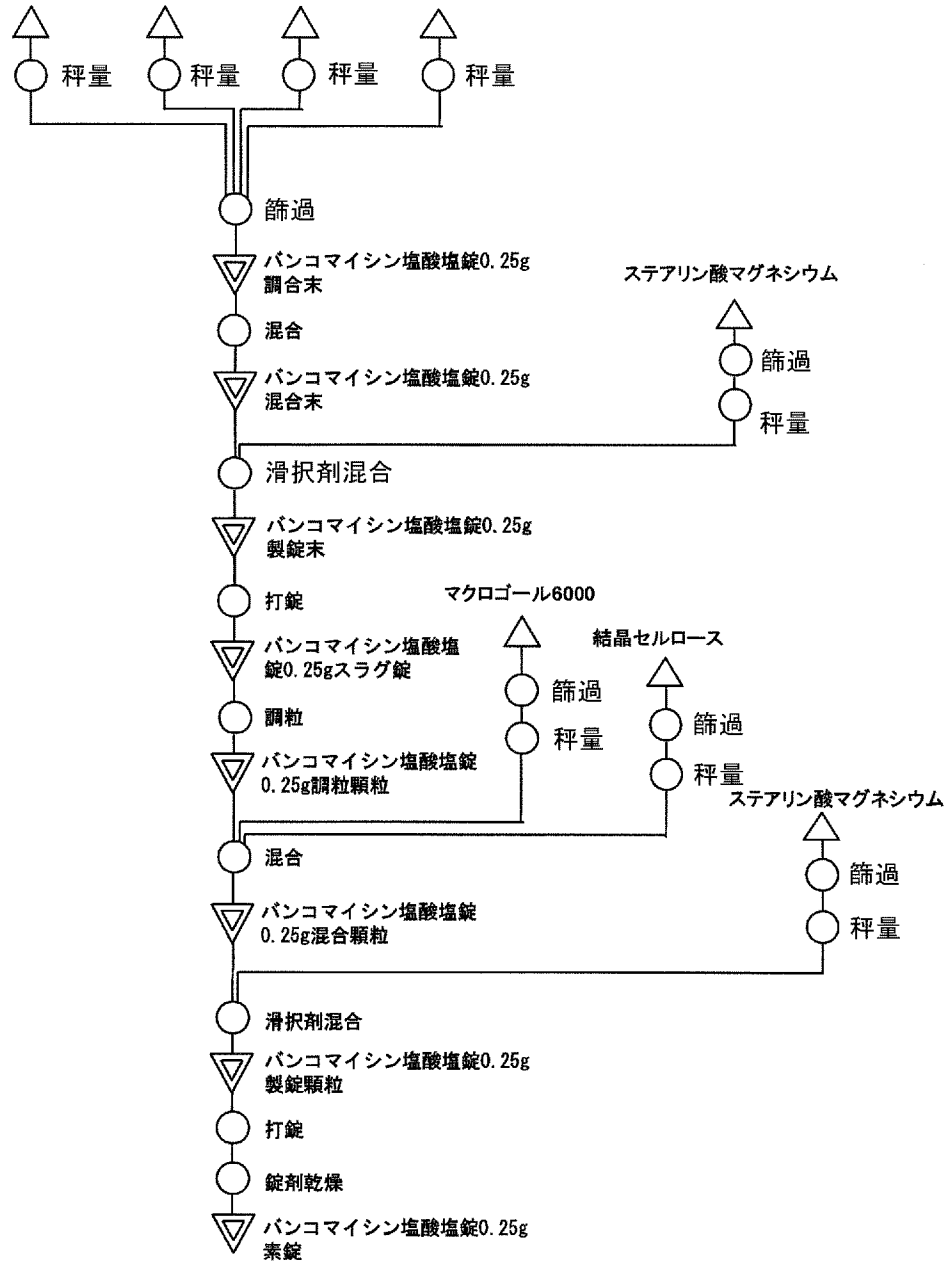
[図2]



[図3]



バンコマイシン 含水二酸化 マクロゴール 結晶セルロース
塩酸塩 ケイ素 6000



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/00(2006.01) i, A61K9/20(2006.01) i, A61K47/04(2006.01) i, A61K47/12(2006.01) i, A61K47/26(2006.01) i, A61K47/34(2006.01) i, A61K47/38(2006.01) i, A61P31/04(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K38/00, A61K9/20, A61K47/04, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/34, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-513028 A (Depomed Inc.), 03 October, 2000 (03.10.00), Example 8 & WO 98/55107 A1 & AU 9881386 A & EP 998271 A1 & AU 729529 B & KR 2001013438 A & DE 69831335 E & MX 227488 B & ES 2248908 T3 & DE 69831335 T2 & CA 2290624 C	1-25
Y	Takehisa HANAWA et al., "Byoin Yakugaku, Flourite RE, Acetaminophen, Polyethylene Glycol Kongo Funsuibutsu Oyobi Jozai kara no Acetaminophen no Yokaisei", 10 February, 1995 (10.02.95), Vol.21, No.1, pages 1 to 8, page 5, left column, lines 5 to 9, page 8, left column, lines 5 to 8	1-3, 16-18, 20, 21-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May, 2009 (29.05.09)

Date of mailing of the international search report

09 June, 2009 (09.06.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057632

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	P 11-503521 A (Abbott Laboratories), 26 March, 1999 (26.03.99), Page 9, line 8 & WO 96/31780 A1 & EP 819254 A1 & US 2004/209318 A1 & JP 2004-305218 A & US 2008/206788 A1	1-25
Y	US 4670258 A (UNIV VANDERBILT), 02 June, 1987 (02.06.87), Column 1, lines 53 to 62 (Family: none)	1-25
Y	Mizuki ITO et al., Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, "Ensan Vancomycin Tengan'eki no Yakuzaigakuteki Kento to MRSA Gan Kansensho eno Tekiyo", 01 June, 2001 (01.06.01), Vol.121, No.6, pages 433 to 439, page 434, left column, lines 2 to 15	1-25
Y	WO 2006/068166 A1 (Eisai Co., Ltd.), 29 June, 2006 (29.06.06), Claims 1 to 11; Par. Nos. [0006], [0010], [0016], [0018] to [0022], [0026] & JP 2008-050264 A	1-15, 19, 20
Y	Iyakuhin Kaihatsu Kiso Koza XI Yakuzai Seizoho (Ue), Kabushiki Kaisha Chijin Shokan, 10 July, 1971 (10.07.71), pages 83 to 90, full text	20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K38/00(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i,
A61K47/26(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K38/00, A61K9/20, A61K47/04, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/34, A61K47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2000-513028 A (ディポメド, インコーポレイティド) 2000.10.03, 例 8 & WO 98/55107 A1 & AU 9881386 A & EP 998271 A1 & AU 729529 B & KR 2001013438 A & DE 69831335 E & MX 227488 B & ES 2248908 T3 & DE 69831335 T2 & CA 2290624 C	1-25

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 9 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 6 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中尾 忍

4 C

3 9 5 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	花輪剛久 他 5 名, 病院薬学, フローライト R E, アセトアミノフェン, ポリエチレングリコール混合粉碎物および錠剤からのアセトアミノフェンの溶解性, 1995. 02. 10, Vol. 21, No. 1, P. 1-8 第 5 頁左欄第 5 行目～第 9 行目、第 8 頁左欄第 5 行目～第 8 行目	1-3, 16-18, 20, 21-25
Y	JP 11-503521 A (アボット・ラボラトリーズ) 1999. 03. 26, 第 9 頁第 8 行目 & WO 96/31780 A1 & EP 819254 A1 & US 2004/209318 A1 & JP 2004-305218 A & US 2008/206788 A1	1-25
Y	US 4670258 A (UNIV VANDERBILT) 1987. 06. 02, Column 1 の第 53 行目～第 62 行目 (ファミリーなし)	1-25
Y	伊藤瑞紀 他 7 名, 薬学雑誌, 塩酸バンコマイシン点眼液の薬剤学的検討と M R S A 眼感染症への適用, 2001. 06. 01, Vol. 121, No. 6, P. 433-439 第 434 頁左欄第 2 行目～第 15 行目	1-25
Y	WO 2006/068166 A1 (エーザイ株式会社) 2006. 06. 29, 請求の範囲 1 ～ 1 1、段落 [0 0 0 6]、[0 0 1 0]、[0 0 1 6]、 [0 0 1 8] ～ [0 0 2 2]、[0 0 2 6] & JP 2008-050264 A	1-15, 19, 20
Y	医薬品開発基礎講座 XI 薬剤製造法 (上), 株式会社 地人書館, 1971. 07. 10, P. 83-90 全文	20