

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7316777号
(P7316777)

(45)発行日 令和5年7月28日(2023.7.28)

(24)登録日 令和5年7月20日(2023.7.20)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32

F I

請求項の数 3 (全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-203314(P2018-203314)
 (22)出願日 平成30年10月29日(2018.10.29)
 (62)分割の表示 特願2017-129468(P2017-129468)
)の分割
 原出願日 平成29年6月30日(2017.6.30)
 (65)公開番号 特開2019-11379(P2019-11379A)
 (43)公開日 平成31年1月24日(2019.1.24)
 審査請求日 令和2年6月26日(2020.6.26)
 前置審査

(73)特許権者 000104560
 キッセイ薬品工業株式会社
 長野県松本市芳野19番48号
 (74)代理人 100151231
 弁理士 柳伸子
 (74)代理人 100196807
 弁理士 飯塚雅人
 (74)代理人 100209440
 弁理士 鈴木皓
 (72)発明者 柴田雄亮
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1
 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
 (72)発明者 一色信行
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1
 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光安定性に優れたシロドシン含有経口固形製剤

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

シロドシンを含有する薬物顆粒と、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビド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択される1種以上を含有する造粒物と、後末成分のみに光安定化剤を、それぞれ別個に含有する経口固形製剤(但し、シロドシンを含む混合粉末と水との練合物の表面が、前記シロドシン100質量部に対して、125質量部以上800質量部以下のガラス化したアミノアルキルメタクリレートコポリマーEで被覆されたシロドシン含有粒子を含有する口腔内崩壊錠を除く)。

【請求項2】

光安定化剤が酸化チタン、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄、三二酸化鉄、食用黄色4号、食用黄色5号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用赤色2号、食用赤色3号及び食用赤色102号からなる群から選択される1種以上である、請求項1記載の経口固形製剤。

【請求項3】

光安定化剤の含有量が錠剤全重量に対して、0.1~0.2重量%である、請求項1又は2に記載の経口固形製剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、光安定性に優れたシロドシン含有経口固形製剤、さらに詳しくは、光に対し

て比較的不安定であるシロドシンの光による分解を抑制した経口固形製剤に関するものである。具体的には、シロドシンを含有する薬物顆粒と光安定化剤をそれぞれ別個に含有する経口固形製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

シロドシンは、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強力な血圧低下作用を惹起することのない排尿障害治療薬であり（例えば、特許文献1参照）、前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療剤として、広く用いられている。シロドシンを含有する医薬品製剤としては、カプセル剤及び錠剤（フィルムコート錠）（例えば、特許文献2及び3参照）が知られており、ユリーフ（登録商標）錠として市販され、医療現場で使用されている。これらの剤形は、水と共に服用することが必要であり、シロドシンの光に対する安定化のために、カプセルの本体部分や錠剤のフィルムコーティング部分に酸化チタンを含有している。近年、高齢者などの嚥下困難な患者等でも服用し易い製剤として、水なしでも簡便に服用できる製剤の開発が求められている。アドヒアランス向上を志向した製剤の一つとしてシロドシンの口腔内崩壊錠がいくつか報告されている（例えば、特許文献4及び5参照）。

特開2017-048174（特許文献4）には、水溶性ポリマー又はpH調整剤を含む腸溶性ポリマーでコーティングしたシロドシン含有被覆粒子を含む口腔内崩壊錠が開示されている。WO2014/157137（特許文献5）には、シロドシンの微粉末を含有する薬物粒子を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で造粒又は被覆して得られるマスキング粒子及び、前記マスキング粒子を含有する口腔内崩壊錠が開示されている。

しかしながら、前記特許文献4及び5には、シロドシンの光に対する分解を抑制するための具体的な手段は記載されていない。

【0003】

これまでに光に対するシロドシンの分解を抑制する方法として、錠剤中に遮光剤を添加する方法や有核錠のような形態で物理的にシロドシンと光を遮断する方法等が知られている（例えば、特許文献6～8）。

特表2013-532651（特許文献6）には、光及び温度の作用下での保存安定性が改善された経口医薬品として、シロドシンと塩基性ポリマーとの混合物を含む経口投与用医薬品が開示されている。

特開2016-210760（特許文献7）には、遮光剤とシロドシンを含む造粒物を含有し、淡黄色、黄色、淡赤色、赤色より選ばれる色で着色されたシロドシンを含有する錠剤が開示されている。

特開2017-014151（特許文献8）には、シロドシンを含有する内核錠の周囲が粉粒体を圧縮成形した外層によって覆われた有核錠が開示されている。このような有核錠を製造するためには一般的に特殊な杵、臼、打錠機が必要であると考えられている。

しかしながら、いずれの文献にも、本願発明のシロドシンを含有する薬物顆粒と光安定化剤をそれぞれ別個に含有する経口固形製剤に係る構成については記載されておらず、簡便に製造することができる新たな製剤開発が望まれていた。

【0004】

【文献】特開平6-220015号公報

国際公開WO2004/054574号パンフレット

特開2008-44960号公報

特開2017-048174号公報

国際公開WO2014/157137号パンフレット

特表2013-532651号公報

特開2016-210760号公報

特開2017-014151号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

10

20

30

40

50

本発明は、シロドシンの光による分解を抑制した光安定性に優れた経口固形製剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の経口固形製剤を作製する上においては、シロドシンはその特性上、様々な克服すべき点があった。シロドシンは、光に対して比較的不安定であり、光により、シロドシン由来の類縁物質の増加や錠剤の変色が生じることに加えて、医薬品添加物として汎用される賦形剤等により分解しやすい化学的性質を有している。

本発明者らは、これらの点を克服しつつ上記課題を解決すべく、鋭意検討を行った結果、シロドシンを含有する薬物顆粒と光安定化剤をそれぞれ別個に含有することにより、驚くべきことに、シロドシンの光による分解を抑制し、ユリーフ（登録商標）錠と同等の光安定性を実現し得ること等、極めて望ましい性能を発揮する経口固形製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

即ち、本発明は、

[1] シロドシンを含有する薬物顆粒と光安定化剤をそれぞれ別個に含有する経口固形製剤；

[2] シロドシンを含有する薬物顆粒とは別に、光安定化剤を含有する顆粒又は後末成分として光安定化剤を含有する、前記[1]記載の経口固形製剤；

[3] シロドシンを含有する薬物顆粒がマスキング粒子である、前記[1]又は[2]に記載の経口固形製剤；

[4] 口腔内崩壊錠である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[5] 光安定化剤が酸化チタン、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄、三二酸化鉄、食用黄色4号、食用黄色5号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用赤色2号、食用赤色3号及び食用赤色102号からなる群から選択される1種以上である、前記[1]～[4]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[6] 光安定化剤が酸化チタン、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄及び三二酸化鉄からなる群から選択される1種以上である、前記[1]～[4]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[7] 光安定化剤が黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄及び三二酸化鉄からなる群から選択される1種以上である、前記[1]～[4]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[8] 光安定化剤が食用黄色4号、食用黄色5号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用赤色2号、食用赤色3号及び食用赤色102号からなる群から選択される1種以上である、前記[1]～[4]に記載の経口固形製剤；

[9] 光安定化剤が黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄からなる群から選択される1種以上である、前記[1]～[4]に記載の経口固形製剤；

[10] 淡黄色、淡赤色又は淡横赤色で着色された錠剤である、前記[9]記載の経口固形製剤；

[11] 光安定化剤の含量が錠剤全重量に対して、0.05～1.0重量%である、前記[1]～[10]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[12] 光安定化剤の含量が錠剤全重量に対して、0.1～0.2重量%である、前記[1]～[11]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[13] 照度40001×の光で総照度120万1×・hr受光後のシロドシンの総類縁物質の含量が5%以下である、前記[1]～[12]のいずれかに記載の経口固形製剤；

[14] シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤及び滑沢剤を含有する打錠用混合物を混合して打錠する工程を含む、前記[1]～[13]のいずれかに記載の経口固形製剤を製造する方法；

等に関するものである。

【0008】

本発明に用いられるシロドシンは、市販のものを使用することもでき、又は文献記載の

方法（例えば、特許文献 1 参照）もしくはそれに準じた方法により製造することもできる。

本発明に用いられるシロドシンは、凝集した塊がない程度の粒子であればよく、必要に応じて、解碎、粉碎等してもよい。シロドシンの平均粒子径は、 $50 \mu\text{m}$ 程度以下のものが好ましく、 $1 \sim 30 \mu\text{m}$ 程度のものがより好ましい。

【0009】

本発明において、「シロドシンを含有する薬物顆粒」は、シロドシンと適当な添加剤を含有する造粒物である薬物粒子又はシロドシンと適当な添加剤を含有し、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤でシロドシンの苦味をマスクしたマスキング粒子をいい、例えば、シロドシンと適当な添加剤を造粒して得られる薬物粒子、適当な添加剤をシロドシンで被覆して得られる薬物粒子、シロドシンと適当な添加剤との混合物を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で造粒又は被覆して得られるマスキング粒子、シロドシンと適当な添加剤を造粒して得られる薬物粒子を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で被覆して得られるマスキング粒子等が挙げられる。

該シロドシンを含有する薬物顆粒は、好ましくは、シロドシンと適当な添加剤との混合物を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で造粒又は被覆して得られるマスキング粒子、又はシロドシンと適当な添加剤を造粒して得られる薬物粒子を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で被覆して得られるマスキング粒子であり、より好ましくは、シロドシンと適当な添加剤を造粒して得られる薬物粒子を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で被覆して得られるマスキング粒子である。

【0010】

本発明において、「光安定化剤」は、光（日光、屋内光など）に暴露した時のシロドシンの分解又は光劣化を防止させる又は低減させることができる添加剤であればよく、例えば、食用黄色 4 号、食用黄色 4 号アルミニウムレーキ、食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用赤色 3 号、食用赤色 102 号、食用青色 1 号、食用青色 2 号、食用青色 2 号アルミニウムレーキ等の食用色素、酸化チタン、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄、三二酸化鉄等、発明に支障がない範囲で、従来から遮光剤又は着色剤として使用されているものを挙げることができる。該光安定化剤は、1 種を単独で用いてもよく、2 種以上を組み合わせて用いてもよい。

該光安定化剤としては、酸化チタン、黄酸化鉄、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄、三二酸化鉄等が好ましく、より好ましくは黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄であり、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄とを組み合わせて用いることが特に好ましい。

本発明において、光安定化剤の含量は、錠剤全重量に対して、 $0.01 \sim 5.0$ 重量 % の範囲で含有されているのが好ましく、より好ましくは、 $0.05 \sim 1.0$ 重量 %、さらにより好ましくは、 $0.1 \sim 0.2$ 重量 % の範囲で含有されているのが好ましい。

本発明においてシロドシンを含有する経口固形製剤は、光安定化剤の種類、製剤中の含量によっては必ずしも着色されている必要性はないが、淡黄色、黄色、淡黄赤色、淡赤色、赤色より選ばれる色で着色されていることが好ましく、より好ましくは淡黄色、淡黄赤色、淡赤色であり、より好ましくは淡赤色、淡黄赤色である。

【0011】

本発明において、「シロドシンを含有する薬物顆粒と光安定化剤をそれぞれ別個に含有する」とは、経口固形製剤中、シロドシンを含有する薬物顆粒と接触していてもよいが、該薬物顆粒とは分離して光安定化剤を含有することを意味し、例えば、シロドシンを含有する薬物顆粒とは別に、光安定化剤を含有する顆粒又は後末成分として光安定化剤を含有する等が挙げられる。好ましくは、シロドシンを含有する薬物顆粒とは別に、後末成分として光安定化剤を含有するである。

本発明において、「後末成分」とは、造粒された顆粒の外側に加える添加剤（医薬品添加物）を意味する。

【0012】

本発明において、「非腸溶性高分子」とは、腸溶性高分子以外の水に不溶な高分子をいい、例えば、胃溶性高分子又は水不溶性高分子が挙げられる。胃溶性高分子としては、例

10

20

30

40

50

えば、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（例えば、オイドラギット（登録商標）EPO、オイドラギット（登録商標）E100）等のメタクリル酸メチル-メタクリル酸ブチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、メタクリル酸メチル-メタクリル酸ジエチルアミノエチル共重合体（例えば、コリコート（登録商標）スマートシール30D）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（例えば、AEA（登録商標））等の胃溶性ポリビニル誘導体等が挙げられる。水不溶性高分子としては、例えば、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチルコポリマー分散液（例えば、オイドラギット（登録商標）NE30D）等のアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS（例えば、オイドラギット（登録商標）RS100、オイドラギット（登録商標）RSPO、オイドラギット（登録商標）RL、オイドラギット（登録商標）RLPO）、及びアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS分散液（例えば、オイドラギット（登録商標）RS30D、オイドラギット（登録商標）RL30D）等のアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体等の水不溶性アクリル酸系共重合体、エチルセルロース（例えば、エトセル（登録商標））、エチルセルロース分散液（例えば、アクアコート（登録商標））等の水不溶性セルロースエーテル、酢酸ビニル樹脂（例えば、コリコート（登録商標）SR、コリコート（登録商標）SR30D）等が挙げられる。該非腸溶性高分子は、好ましくはエチルセルロース又は胃溶性高分子であり、より好ましくはエチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、より好ましくはエチルセルロース又はアミノアルキルメタクリレートコポリマーEである。これらの非腸溶性高分子は、必要に応じて、2つ以上を組み合わせて使用してもよい。10
20

【0013】

本発明において、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤は、上記非腸溶性高分子のほか、必要に応じて、添加剤、水溶性高分子等を含んでいてもよい。水溶性高分子を用いる場合、非腸溶性高分子及び水溶性高分子の合計質量に対する水溶性高分子の質量の割合は20%以下が好ましい。添加剤としては、例えば、可塑剤、滑沢剤、界面活性剤等が挙げられる。可塑剤としては、例えば、ステアリン酸、トリアセチン、クエン酸トリエチル、マクロゴール、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ヒマシ油、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、タルク、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等が挙げられる。界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート等が挙げられる。水溶性高分子としては、例えば、ヒプロメロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、カルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの添加剤及び水溶性高分子は、1つ又は2つ以上を組み合わせて使用することもできる。30

本発明において、非腸溶性高分子の含量は、例えば、シロドシン100質量部に対して、例えば、80~400質量部、80~300質量部、80~200質量部、100~400質量部、100~300質量部、100~200質量部等を挙げることができ、より好ましくは100~200質量部である。40

本発明において、マスキング粒子中の非腸溶性高分子の含量は、好ましくは、15~30質量%であり、より好ましくは15~25質量%である。

本発明において、非腸溶性高分子の含量は、例えば、薬物粒子100質量部に対して、概ね20~50質量部であり、好ましくは20~40質量部であり、より好ましくは30~40質量部である。

本発明において、「平均粒子径」とは、50%粒子径（質量基準メジアン径）を意味する。この50%粒子径は、ふるい分け粒度分布測定機（例えば、ロボットシフター RPS-205型、セイシン企業製）により測定することができる。

本発明において、マスキング粒子の平均粒子径は、例えば、概ね300μm以下であり、好ましくは、約100~250μmである。50

【0014】

シロドシンを含有する薬物顆粒に用いられる添加剤としては、シロドシンと配合変化を起こさない種々の添加剤が用いることができ、例えば、崩壊剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等を適宜用いることができる。崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、カルメロース、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、クロスボビドン、結晶セルロース等が挙げられる。賦形剤としては、例えば、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、トレハロース、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、乳酸カルシウム、乳糖、果糖、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルトース、D-ソルビトール、マルチトール等が挙げられる。結合剤としては、例えば、デンプン類、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、デキストリン、ゼラチン、ブルラン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、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、タルク、軽質無水ケイ酸、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。甘味料としては、例えば、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、ステビア、ソーマチン、アセスルファムカリウム、スクラロース等が挙げられる。酸味剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸等が挙げられる。発泡剤としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。矯味剤としては、例えば、L-アスパラギン酸、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、L-グルタミン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。香料としては、例えば、ストロベリー、ヨーグルト、バナナ、パイナップル、オレンジ、レモン、メントール、ピーチ、アップル、チョコレート、ココア、バニラ、紅茶、抹茶等が挙げられる。

【0015】

本発明において、シロドシンを含有する薬物顆粒に用いられる好ましい添加剤としては、以下のものを挙げることができる。

賦形剤又は崩壊剤として、例えば、糖又は糖アルコール及びデンプン類等が好ましい。糖又は糖アルコールとしては、例えば、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルトース、D-ソルビトール、マルチトール等が挙げられ、D-マンニトールがより好ましい。デンプン類としては、例えば、トウモロコシデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン等が挙げられ、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプンがより好ましい。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が好ましく、タルクがより好ましい。結合剤としては、例えば、デンプン類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、デキストリン、ゼラチン、ブルラン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール等が好ましく、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースがより好ましい。これらの添加剤は、必要に応じて、2つ以上を組み合わせて使用してもよい。

本発明において、マスキング粒子中のシロドシンの含量は、30質量%以下が好ましく、5~25質量%がより好ましく、5~16質量%が更に好ましい。

本発明において、薬物粒子中のシロドシンの含量は、50質量%以下が好ましく、例えば、10~40質量%、10~30質量%、20~27質量%等である。

【0016】

(シロドシンを含有する薬物顆粒の製造方法)

本発明において、シロドシンを含有する薬物顆粒は、薬物粒子やマスキング粒子の製造

10

20

30

40

50

で一般的に用いられる方法により、製造することができる。

例えば、シロドシンを含有する薬物粒子は、シロドシンと添加剤の混合物を水溶性結合剤の溶液で造粒することにより製造することもできる。また、市販又は造粒した結晶セルロース、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、白糖等の核粒子を、シロドシンを含有する分散液で被覆することにより製造することもできる。

例えば、シロドシンを含有するマスキング粒子は、核顆粒コーティング法、造粒マトリックス法、造粒コーティング法等のマスキング粒子を製造する際に一般的に用いられる方法により、製造することができる。例えば、シロドシンと添加剤の混合物を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で造粒又は被覆することにより製造することもできる。また、前記シロドシンを含有する薬物粒子を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤で造粒又は被覆することにより、マスキング粒子を製造することもできる。これら一連の製造において、造粒又は被覆する方法として、高速混合攪拌造粒法、転動流動層造粒法、流動層造粒法等が挙げられ、流動層造粒法が好ましい。

具体的には、例えば、核顆粒コーティング法では、市販又は造粒した結晶セルロース、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、白糖等の核粒子を、シロドシンを含有する分散液及び非腸溶性高分子を含有するコーティング剤の溶液又は分散液で順次被覆、又はこれらの混合液で被覆して、マスキング粒子を製造することもできる。

【0017】

また、例えば、造粒マトリックス法では、シロドシンと添加剤（例えば、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸等）との混合物を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤の溶液又は分散液を噴霧しながら造粒又は被覆することにより、マスキング粒子を製造することもできる。

また、例えば、造粒コーティング法では、シロドシンと添加剤（例えば、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸等）との混合物を、水溶性結合剤の溶液を噴霧して造粒した後、得られた造粒物を、非腸溶性高分子を含有するコーティング剤の溶液又は分散液を噴霧しながら被覆することにより、マスキング粒子を製造することもできる。水溶性結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースが好ましい。

上記の方法において、造粒マトリックス法又は造粒コーティング法が好ましく、造粒コーティング法がより好ましい。

【0018】

非腸溶性高分子を溶解又は分散させるために用いられる溶媒は、特に限定されず、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、アセトン、トルエン、メチルエチルケトン及び水、又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、エタノール及び水が好ましく、水がより好ましい。アミノアルキルメタクリレートコポリマーEは水に不溶であるが、酸性（pH5以下）の水に溶解した水溶液として用いるか、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEにラウリル硫酸ナトリウムとステアリン酸、セバシン酸ジエチル及びセバシン酸ジブチルから選択される少なくとも1つの可塑剤を任意の割合で混合した水分散液として用いることもできる。

【0019】

（シロドシンを含有する薬物顆粒のオーバーコート）

本発明において、シロドシンを含有する薬物顆粒は、必要に応じて、さらに適當な添加剤でオーバーコートしてもよい。オーバーコートに用いられる添加剤としては、例えば、乳糖、グルコース、蔗糖、果糖等の糖、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルトース、D-ソルビトール、マルチトール等の糖アルコールが挙げられ、好ましくは、D-マンニトールである。オーバーコートには、光安定化剤を含有していてもよい。

オーバーコートする方法は、特に限定されないが、例えば、本発明においては、シロドシンを含有する薬物粒子又はマスキング粒子に添加剤（例えば、糖又は糖アルコール）の

10

20

30

40

50

水溶液（必要に応じて、光安定化剤を添加）を噴霧しながら被覆することにより製造することもできる。オーバーコートに用いられる添加剤の含量は、シロドシンを含有する薬物顆粒（マスキング粒子）100質量部に対して、通常1～20質量部、好ましくは2～15質量部であり、さらに好ましくは5～10質量部である。

【0020】

（経口固体製剤）

本発明の経口固体製剤は、シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤及び口腔内速崩壊製剤に一般的に使用される医薬品添加物を用いて、製剤分野において慣用の方法により製造することができる。本発明の経口固体製剤の剤形としては、例えば、錠剤、口腔内崩壊錠等が挙げられ、好ましくは、口腔内崩壊錠である。10

また、本発明において、錠剤、口腔内崩壊錠は、素錠であることが好ましいが、必要に応じてフィルムコーティング層で覆うことができる。フィルムコーティング層に用いることができる添加剤としては、好ましくはヒプロメロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等を挙げることができ、より好ましくはヒプロメロースである。フィルムコーティング層は、必要に応じて、光安定化剤を含有していてもよい。

【0021】

例えば、錠剤、口腔内崩壊錠の場合には、シロドシンを含有する薬物顆粒を光安定化剤及び口腔内速崩壊製剤に一般的に使用される医薬品添加物と共に、直接粉末圧縮法（直打法）、造粒法等の公知の方法又はそれに準じた方法で錠剤化することにより、経口固体製剤を製造することもできる。20

具体的には、例えば、直打法では、シロドシンを含有する薬物顆粒及び光安定化剤と、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等の医薬品添加物を含有する混合物を造粒せずに、混合機を用いて混合した後、打錠して経口固体製剤を製造することもできる。

また、例えば、造粒法では、賦形剤、崩壊剤等の混合物を、水、水とエタノールの混合液又は結合剤もしくは崩壊剤の溶液もしくは懸濁液等を用いて造粒後、シロドシンを含有する薬物顆粒、後末成分として光安定化剤、滑沢剤等と混合機を用いて混合した後、打錠して経口投与製剤を製造することもできる。また、賦形剤、崩壊剤、光安定化剤等の混合物を、水、水とエタノールの混合液又は結合剤もしくは崩壊剤の溶液もしくは懸濁液等を用いて造粒後、シロドシンを含有する薬物顆粒、滑沢剤等と混合機を用いて混合した後、打錠して経口固体製剤を製造することもできる。さらに、賦形剤、崩壊剤等の混合物を、光安定化剤の水溶液もしくは懸濁液等を用いて造粒後、シロドシンを含有する薬物顆粒、滑沢剤等と混合機を用いて混合した後、打錠して経口固体製剤を製造することもできる。30

【0022】

口腔内速崩壊製剤に一般的に使用される医薬品添加物としては、前記薬物顆粒に用いられる添加剤を用いることができるが、崩壊剤としては、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、低置換度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、カルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン等が好ましい。賦形剤としては、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルトース、D-ソルビトール、マルチトール等の糖アルコール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等が好ましい。滑沢剤としては、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸等が好ましい。これらの医薬品添加物は、必要に応じて、2つ以上を組み合わせて使用してもよい。40

【0023】

（経口固体製剤の製造例）

以下、本発明の経口固体製剤の製造方法を例示するが、これに限られるものではない。

【0024】

（製造例1）

例えば、シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤及び乳糖、果糖等の糖、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール等の糖アルコール、コメデンプン、トウモロコ50

シデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類、結晶セルロース、クロスボビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、タルク及び軽質無水ケイ酸から選択される少なくとも1つの医薬品添加物とを、混合機を用いて混合した後、その混合物を打錠することにより、錠剤を製造することもできる。前記混合工程において、必要に応じて、さらに賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、発泡剤、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料等を1つ又は2つ以上組み合せて添加してもよい。

【0025】

〔製造例2〕

例えば、乳糖、果糖等の糖、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルトース、D-ソルビトール、マルチトール等の糖アルコール、トウモロコシデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン等のデンプン類及び結晶セルロースから選択される少なくとも1つの医薬品添加物を混合し、部分アルファー化デンプン又はクロスボビドンの溶液又は分散液を噴霧しながら造粒することにより、顆粒(1)を製造することもできる。前記混合、造粒工程は、高速混合攪拌造粒法、転動流動層造粒法、流動層造粒法等を用いることができ、好適には流動層造粒法である。次いで、シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤、前記顆粒(1)、さらにフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、タルク及び軽質無水ケイ酸から選択される少なくとも1つの滑沢剤を、混合機を用いて混合した後、打錠することにより、錠剤を製造することもできる。前記混合工程において、必要に応じて、さらに賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、発泡剤、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料等を1つ又は2つ以上組み合せて添加してもよい。

10

20

30

【0026】

〔製造例3〕

例えば、乳糖、果糖等の糖、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルトース、D-ソルビトール、マルチトール等の糖アルコール、トウモロコシデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン等のデンプン類及び結晶セルロースから選択される少なくとも1つの医薬品添加物を混合し、水又は水とエタノールの混合液を噴霧しながら造粒することにより、顆粒(2)を製造することもできる。前記混合、造粒工程は、高速混合攪拌造粒法、転動流動層造粒法、流動層造粒法等を用いることができ、好適には流動層造粒法である。次いで、シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤、前記顆粒(2)、さらにフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、タルク及び軽質無水ケイ酸から選択される少なくとも1つの滑沢剤を、混合機を用いて混合した後、打錠することにより錠剤を製造することもできる。前記混合工程において、必要に応じて、さらに賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、発泡剤、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料等を1つ又は2つ以上組み合せて添加してもよい。

【0027】

〔製造例4〕

例えば、D-マンニトール及び結晶セルロースの混合物を、流動層造粒乾燥機を用いて混合し、これにクロスボビドンの水分散液を噴霧しながら造粒を行った後に、整粒機を用いて整粒し、顆粒(3)を製造することもできる。次いで、シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤、前記顆粒(3)及びフマル酸ステアリルナトリウムを、混合機を用いて混合した後、打錠することにより錠剤を製造することもできる。前記混合工程において、必要に応じて、さらに賦形剤、滑沢剤、発泡剤、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料等を1つ又は2つ以上組み合せて添加してもよい。

40

【0028】

〔製造例5〕

例えば、D-マンニトール、結晶セルロース及びクロスボビドンの混合物を、流動層造粒乾燥機を用いて混合し、これに水を噴霧しながら造粒を行った後に、整粒機を用いて整粒し、顆粒(4)を製造することもできる。次いで、シロドシンを含有する薬物顆粒、光安定化剤、前記顆粒(4)及びフマル酸ステアリルナトリウムを、混合機を用いて混合し

50

た後、打錠することにより錠剤を製造することもできる。前記混合工程において、必要に応じて、さらに賦形剤、滑沢剤、発泡剤、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料等を1つ又は2つ以上組み合せて添加してもよい。

【0029】

〔製造例6〕

上記製造例4又は5において、結晶セルロースの代わりにトウモロコシデンプン、クロスボビドンの代わりに部分アルファー化デンプンを用いて、製造例4又は5と同様に製造することにより、錠剤を製造することもできる。

【0030】

本発明において、「造粒」、「被覆」、「混合」、「打錠」は、製剤技術分野における慣用の方法を用いて行えばよい。「造粒」及び「被覆」には、例えば、流動層造粒機、転動流動層造粒法、高速混合攪拌造粒機等を用いることができる。「混合」には、例えば、V型混合機、ボーレコンテナ等を用いることができる。「打錠」は、例えば、単発打錠機、ロータリー打錠機等を用いることができる。打錠圧は、例えば、1~20 kNであり、好適には2~15 kNである。

【0031】

本発明において、マスキング粒子及びこれを含有する経口固形製剤は、良好な苦味マスキング効果を示す。

【0032】

本発明の経口固形製剤は、消化管内のpHに依存せずに速やかな溶出性を示す。

【0033】

本発明の経口固形製剤は、水なしで服用するために、口腔内において短時間で崩壊するものが好ましい。例えば、口腔内崩壊試験において、平均口腔内崩壊時間が、通常、60秒以内、好ましくは40秒、さらに好ましくは30秒以内となるように調整すればよい。

本発明の経口固形製剤は、製造や輸送の利便性等から、適度な硬度を有するものが好ましい。例えば、硬度試験において、通常、20 N以上、好ましくは30 N以上、さらに好ましくは40 N以上となるように調整すればよい。

口腔内崩壊時間や硬度は、適宜、医薬品添加物の種類や量、製造方法（例えば、造粒方法等）、製造条件（例えば、打錠圧等）等を選択することにより調整することもできる。

【0034】

本発明の経口固形製剤において、1錠当たりのシロドシン含量は、通常、2~8 mgであり、好ましくは、2 mg、4 mg又は8 mgである。

本発明の経口固形製剤は、例えば、錠剤、口腔内崩壊錠の場合、1錠当たりの質量として50~500 mg、50~300 mg、100~250 mg、100~200 mg等を挙げることができ、その際のシロドシン含量としては、0.4~16%を挙げることができる。

【0035】

本発明の経口固形製剤を実際の治療に使用する場合、活性成分の投与量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の程度等によって適宜決定されるが、概ね成人1日あたり、1~16 mgの範囲で投薬することができる。好ましくは、成人1日あたり、2~8 mgを1日1回又は2回に分けて経口投与する。

【発明の効果】

【0036】

本発明の経口固形製剤は、非常に簡便でかつ微量の光安定化剤の配合により、光によるシロドシン由来の分解物（特にKMD-3241）の発生を抑えることが可能であることから、シロドシンの光による分解を抑制した光安定性に優れた経口固形製剤として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本発明の内容を以下の試験例、実施例及び比較例によりさらに詳細に説明するが、本発明の内容はこれに限定されるものではない。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0038】

実施例 1

シロドシン720 g、部分アルファー化デンプン（日本カラコン社製）2649.6 g及びタルク（松村産業社製）180 gを、流動層造粒乾燥機（FLO-5MEX、フロイント産業社製）を用いて混合し、ここへヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製）50.4 gを精製水に添加した溶液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。得られた造粒物を、整粒機（コーミル、パウレック社製）を用いて、スクリーンサイズ 0.991mmにて整粒し、薬物粒子を得た。

一方、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（エボニックデグサジャパン社製）1574.4 g、ラウリル硫酸ナトリウム（花王社製）157.4 g、ステアリン酸（マリンクロット社製）236.2 g及びタルク（松村産業社製）551.0 gを精製水に添加し、コーティング液（c-1）を得た。10

また、D-マンニトール（三菱フードテック社製）433.2 gを精製水に添加し、コーティング液（c-2）を得た。

得られた薬物粒子3200 gを、流動層造粒乾燥機（FLO-5MEX、フロイント産業社製）に入れ、コーティング液（c-1）をスプレーし、シロドシン100質量部に対して、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEとして200質量部を被覆した。得られたコーティング顆粒を、整粒機（コーミル、パウレック社製）を用いて、スクリーンサイズ 0.991mmにて整粒し、マスキング粒子を得た。

次に得られたマスキング粒子にコーティング液（c-2）をスプレーし、マスキング粒子100質量部に対して、10質量部を被覆した。得られたコーティング顆粒を、整粒機（コーミル、パウレック社製）を用いて、スクリーンサイズ 0.991mmにて整粒し、オーバーコートしたマスキング粒子（a-1）を得た。20

D-マンニトール（三菱フードテック社製）を整粒機（P-02S、ダルトン社製）を用いて、スクリーンサイズ 1.0 mmにて整粒したD-マンニトール（三菱フードテック社製）を807.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業社製）42.5 gを用いて、常法に従い造粒物（b-1）を得た。

オーバーコートしたマスキング粒子（a-1）90.25 g、造粒物（b-1）364.5 g、トウモロコシデンプン（日本食品化工社製）35 g、フマル酸ステアリルナトリウム（PHARMATRANS SANAQ AG社製）10 g及び黄色三二酸化鉄（堺化成社製）0.5 gを混合し、打錠用混合物を得た。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機（CLEANPRESS Correct 12H UK、菊水製作所社製）を用い、杵臼8 mm、打錠圧約5 kNの条件で打錠し、1錠当たりシロドシン4 mgを含有する質量200.1 mgの錠剤を得た。30

【0039】

実施例 2

シロドシン4400 g、部分アルファー化デンプン（日本カラコン社製）16192 g及びタルク（松村産業社製）1100 gを、流動層造粒乾燥機（NFLO-30SJC、フロイント産業社製）を用いて混合し、ここへヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製）308 gを精製水に添加した溶液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。得られた造粒物を、整粒機（コーミル、パウレック社製）を用いて、スクリーンサイズ 0.991mmにて整粒し、薬物粒子を得た。40

一方、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（エボニックデグサジャパン社製）5687.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム（花王社製）568.8 g、ステアリン酸（マリンクロット社製）853.1 g及びタルク（松村産業社製）1990.6 gを精製水に添加し、コーティング液（c-3）を得た。5

また、D-マンニトール（三菱フードテック社製）2535 gを精製水に添加し、コーティング液（c-4）を得た。

得られた薬物粒子16250 gを、流動層造粒乾燥機（NFLO-30SJC、フロイント産業社製）に入れ、コーティング液（c-3）をスプレーし、シロドシン100質量部に対して、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEとして175質量部を被覆し、マスキング粒子を得45

10

20

30

40

50

た。

次に得られたマスキング粒子にコーティング液(c-4)をスプレーし、マスキング粒子100質量部に対して、10質量部を被覆した。得られた顆粒を30号の篩を用いて篩過し、オーバーコートしたマスキング粒子(a-2)を得た。

D-マンニトール(フロイント産業社製)19325.6g、結晶セルロース(旭化成ケミカルズ社製)4080g及びクロススポビドン(ISP社製)1700gを用いて、常法に従い、2回繰り返し製造を行い、造粒物(b-2)を得た。

オーバーコートしたマスキング粒子(a-2)10296g、造粒物(b-2)44304g、トウモロコシデンプン(日本食品化工社製)4200g、三二酸化鉄(堺化成社製)30g、黄色三二酸化鉄(堺化成社製)60g、フマル酸ステアリルナトリウム(PHARMATRANS SANAQ AG社製)1200g、甘味剤(三栄源エフ・エフ・アイ社製)30g及び香料(高砂香料工業社製)60gを混合し、打錠用混合物を得た。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機(HT-X20SS-UW、畠鐵工所社製)を用い、杵臼8mm、打錠圧約7kNの条件で打錠し、1錠当たりシロドシン4mgを含有する質量200.6mgの錠剤を得た。
10

【0040】

実施例3

オーバーコートしたマスキング粒子(a-1)90.25g、造粒物(b-1)364g、トウモロコシデンプン(日本食品化工社製)35g、フマル酸ステアリルナトリウム(PHARMATRANS SANAQ AG社製)10g、三二酸化鉄(堺化成社製)0.5g及び黄色三二酸化鉄(堺化成社製)0.5gを混合し、打錠用混合物を得た。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機(CLEANPRESS Correct 12HUK、菊水製作所社製)を用い、杵臼8mm、打錠圧約5kNの条件で打錠し、1錠当たりシロドシン4mgを含有する質量200.1mgの錠剤を得た。
20

【0041】

比較例1

オーバーコートしたマスキング粒子(a-1)90.25g、造粒物(b-1)365g、トウモロコシデンプン(日本食品化工社製)35g及びフマル酸ステアリルナトリウム(PHARMATRANS SANAQ AG社製)10gを混合し、打錠用混合物を得た。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機(CLEANPRESS Correct 12HUK、菊水製作所社製)を用い、杵臼8mm、打錠圧約5kNの条件で打錠し、1錠当たりシロドシン4mgを含有する質量200.1mgの錠剤を得た。
30

【0042】

〔試験例1〕

類縁物質測定試験

実施例1～3及び比較例1で得られた錠剤について、光安定性試験を実施した。

それぞれの錠剤を、温度25、4000lx(D65ランプ)で約120万lx·hrとなるまで保存した後、類縁物質の含量を測定した。なお、類縁物質の含量は液体クロマトグラフ法により定量した。

定量方法

シロドシン20mgに相当する試料を秤取して試料溶液を調製し、液体クロマトグラフ法により試験を行い、各々のピーク面積を自動積分法により測定して、分解物(KMD-3241)及び総類縁物質の含量(%)を求めた。
40

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：225nm)

【0043】

実施例1～3及び比較例1で製造した錠剤の光照射後の分解物及び総類縁物質の含量を測定した結果を表1に示す。

【表 1】

	光安定化剤 (1錠中の光安定化剤含量%)	分解物 (%)	総類縁物質 (%)
実施例 1	0.1%黄色三二酸化鉄	0.68	2.05
実施例 2	0.1%黄色三二酸化鉄 + 0.05%三二酸化鉄	0.67	1.35
実施例 3	0.1%黄色三二酸化鉄 + 0.1%三二酸化鉄	0.52	1.57
比較例 1	なし	1.96	6.25

【0044】

表1より、比較例1の光安定化剤を含まない錠剤は分解物の含量が1%を越えていることがわかる。これに対し、光安定化剤を含有する実施例1～3の錠剤では分解物の生成を抑制していることがわかった。従って、シロドシンを含有する薬物顆粒と光安定化剤をそれぞれ別個に含有することでシロドシンの光による分解を抑制することが可能となった。

【産業上の利用可能性】

【0045】

本発明により、シロドシンの光による分解を抑制した光安定性に優れた経口固形製剤を提供することができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 61K	47/38	(2006.01)	F I	A 61K	47/38
A 61P	13/02	(2006.01)		A 61P	13/02
A 61P	13/08	(2006.01)		A 61P	13/08

(72)発明者 木村 晋一郎

静岡県静岡市駿河区谷田 52 - 1 静岡県公立大学法人静岡県立大学内

審査官 春日 淳一

(56)参考文献

国際公開第 2014 / 157137 (WO , A1)
国際公開第 2016 / 051782 (WO , A1)
特開 2017 - 014151 (JP , A)
特開 2016 - 210760 (JP , A)
特開 2005 - 263790 (JP , A)
特開 2015 - 178482 (JP , A)
特開 2010 - 229075 (JP , A)
特開 2018 - 083809 (JP , A)
特開 2016 - 138073 (JP , A)
特開 2017 - 082012 (JP , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 61K , A 61P
CAPplus / REGISTRY / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE (STN)
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)