明　細　書

発明の名称 ： 微粒子コーティング製剤

技術分野

[0001] 本発明は、２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸（以下、「化合物Ｉ」と表記することがある。）を有効成分とする口腔内速崩性錠剤であって、口腔内や咽頭での刺激感を実質的に感じず、かつ高温・高湿度条件下での保存によっても良好な溶出性が維持される製剤に関する。具体的には、化合物Ｉを、メタクリル酸コポリマーを含む層で被覆した粒子を、さらに水溶性糖類でオーバーコートした粒子を含む口腔内速崩性錠剤に関する。

背景技術

[0002] 口腔内速崩性錠剤は口腔内で迅速に崩壊するので、薬物の飲みやすさを改善して患者のコンプライアンスを高める剤形として注目を集めており、多様な口腔内速崩性錠剤が知られている。口腔内での迅速な崩壊は、薬物由来の苦味等、味覚の点ではマイナスに働くので、苦味等のマスキングがしばしば課題となる。口腔内速崩性錠剤における口腔内での苦味等のマスキング技術は種々知られており、例えばメントールと甘味剤を組合わせて配合する方法（特許文献１）、精油と高甘味度甘味剤を組合わせて配合する方法（特許文献２）、乳酸カルシウムをマスキング剤として配合する方法（特許文献３）等がある。また、徐放性高分子、胃溶性高分子や腸溶性高分子を利用して、薬物自身または薬物を含有する顆粒にコーティングする方法などもある（特許文献４）。

[0003] 一方、化合物Ｉは、口腔内速崩性錠剤にした場合、口腔あるいは咽頭に化合物Ｉ由来の独特の刺激感が残る懸念がある。ところが、化合物Ｉに上記の苦味等マスキング技術を適用した場合、特許文献１～３のような甘味剤、あるいは乳酸カルシウム等のマスキング剤を配合する方法ではマスキングが不十分であった。また、特許文献４の徐放性高分子や胃溶性高分子をコーティ

ングする方法ではコーティング量を増大させることで薬物の刺激を十分にマスキングすることができるが、製剤からの化合物Ｉの溶出が極端に抑制され、薬効への影響が懸念された。

[0004] また、腸溶性高分子をコーティングする方法（特許文献５）では、良好なマスキング性を示し、製剤からの化合物Ｉの溶出への影響も認められなかったが、保存後、特に高温・高湿度条件下で保存すると製剤からの化合物Ｉの溶出性不良、あるいは口腔内での製剤の崩壊性不良の問題があることがわかった。

[0005] なお、メタクリル酸コポリマーを含む腸溶性高分子で被覆した粒子を、さらに水溶性糖アルコールで被覆する技術が特許文献６に開示されているが、有効成分が酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物またはその塩に限定され、かつ水溶性糖アルコール被覆の効果は口腔内速崩性錠剤の硬度の向上である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開２０００－１５９６９１号公報

特許文献2：特開２００１－０７２５７８号公報

特許文献3：特開２００８－０９４８３７号公報

特許文献4：特開２００５－０６０３０９号公報

特許文献5：特開２００５－０２３０５８号公報

特許文献6：特開２０００－２８１５６４号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、化合物Ｉを有効成分とする口腔内速崩性錠剤において、口腔内や咽頭での刺激感を実質的に感じず、かつ高温・高湿度条件下での保存によっても良好な溶出性や口腔内速崩性が維持される製剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 上記課題を鑑み、本発明者らは鋭意検討した結果、化合物Ｉをメタクリル酸コポリマーを含む成分で被覆した粒子を、さらに水溶性糖類でオーバーコートした粒子を含む製剤とすることにより、化合物Ｉを有効成分とする口腔内速崩性錠剤において、口腔内や咽頭での刺激感を実質的に感じず、かつ高温・高湿度条件下での保存によっても良好な溶出性や口腔内崩壊性が維持されることを見出した。

[0009] すなわち、本発明は２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸を含む核粒子がメタクリル酸コポリマーを含む層で被覆され、さらに水溶性糖類を含む層でオーバーコートされた粒子を含んでなる口腔内速崩性錠剤である。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、口腔内や咽頭での刺激感を実質的に感じず、かつ高温・高湿度条件下での保存によっても良好な溶出性や口腔内速崩性が維持される、化合物Ｉを有効成分とする服用性に優れた口腔内速崩性錠剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]比較例１の錠剤の初期値および４０℃／７５％ＲＨ開栓保存後の溶出性を示す図である。

[図2]実施例１の錠剤の初期値および４０℃／７５％ＲＨ開栓保存後の溶出性を示す図である。

[図3]実施例２の錠剤の初期値および４０℃／７５％ＲＨ開栓保存後の溶出性を示す図である。

[図4]参考例の錠剤の初期値および４０℃／７５％ＲＨ開栓保存後の溶出性を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、化合物Ｉを含む核粒子がメタクリル酸コポリマーを含む層で被

覆され、さらに水溶性糖類を含む層でオーバーコートされた粒子を含んでなる口腔内速崩性錠剤である。

[0013] 本発明において口腔内速崩性錠剤とは、口腔内の唾液のみ、もしくは少量の水の摂取で６０秒以内、好ましくは３０秒以内に口腔内で崩壊して服用することが可能な錠剤を意味する。もっとも、口腔内速崩性が目的に照らして十分であればよく、この絶対値に拘泥する必要はない。

[0014] 本発明の口腔内速崩性錠剤は、実用的な硬度として、好ましくは２９Ｎ以上、さらに好ましくは４９Ｎ以上である。

本発明錠剤の好ましい溶出性は、ｐＨ６．０のＭｃＩｌｖａｉｎｅ緩衝液を用い、日局パドル法毎分５０回転で評価した６０分後の溶出率が８０％以上である。これより低いと、薬効が保証されている化合物Ｉの製剤との溶出性における同等性がとれなくなり、薬効への影響が懸念される。

[0015] 本発明の口腔内速崩性錠剤は、化合物Ｉを含有する核粒子がメタクリル酸コポリマーを含む被覆層で被覆され、さらに水溶性糖類でオーバーコートされてなる粒子（以下、この粒子を「化合物Ｉ含有粒子」と表記することがある。）を含む。

好ましい化合物Ｉの含量は、錠剤全体に対して、５～２５重量％である。具体的には、例えば、化合物Ｉを１０ｍｇあるいは２０ｍｇ含有する１２５ｍｇの錠剤、化合物Ｉを４０ｍｇ含有する２５０ｍｇの錠剤が挙げられる。含量がこれより多いと、マスキング性や口腔内速崩性が不良となり、さらに製造性や安定性の悪化することがある。

[0016] 本発明における核粒子は、化合物Ｉの他に、軽質無水珪酸、タルク、またはステアリン酸もしくはその金属塩などの流動化剤を含んでいてもよい。

本発明における核粒子の粒径は、化合物Ｉの粒径や流動化剤の有無や種類などによって影響されるが、レーザー回折法で測定した場合のメジアン径として、通常１～５０μｍであり、好ましくは３～３０μｍである。

[0017] 本発明における核粒子はメタクリル酸コポリマーを主成分とする層で被覆される。メタクリル酸コポリマーとしては、特に限定されないが、メタクリ

ル酸コポリマーＬＤ（例えば、商品名：オイドラギットＬ３０Ｄ５５、エボニック社製）、メタクリル酸コポリマーＬ（例えば、商品名：オイドラギットＬ１００、エボニック社製）、メタクリル酸コポリマーＳ（例えば、商品名：オイドラギットＳ１００、エボニック社製）などが挙げられる。メタクリル酸コポリマーと同じ腸溶性高分子であるアミノアルキルメタクリル酸コポリマーやメタクリル酸エステルコポリマーは、化合物Ｉに適用すると、溶出性や口腔内速崩性が不良となるため好ましくなく、また同程度のマスキング性に必要な量が多くなり、好ましくない。苦味等マスキングのために従来用いられているエチルセルロースでは、化合物Ｉに適用すると溶出性や口腔内速崩性が不良となってしまい、好ましくない。

好ましいメタクリル酸コポリマーの含量は、被覆層に対し５０～９９重量％、特に好ましくは８０～９５重量％である。

[0018] メタクリル酸コポリマーを含む被覆層には、腸溶性製剤の被覆剤や苦味マスキングの被覆剤で通常添加される添加物を含むことができる。具体的には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、タルク、ステアリン酸もしくはその金属塩などの付着防止剤、ポリソルベート８０、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、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコールなどの透水性制御剤が挙げられる。可塑剤の添加量は、その種類にもよるが、被覆層全体に対して、通常１～３０重量％、好ましくは１～２０重量％である。２０重量％を越えると、保存後、特に高湿度／高温条件下での保存後に溶出性が不良となることがある。１重量％より少ないと、可塑剤としての作用が不十分となる。

[0019] メタクリル酸コポリマーを含む被覆層の、核粒子に対する含量（コーティング率）は、化合物Ｉの含量や粒径などによって影響されるが、通常０～６０重量％、好ましくは３０～６０重量％である。２０重量％以下であるとマスキング性が不十分なことがあり、７０重量％以上であると溶出性が不良となることがある。

[0020] メタクリル酸コポリマーを含む被覆層をさらに水溶性多糖類でオーバーコートした化合物Ｉ含有粒子を用いて製した製剤において、水溶性糖類は、当該製剤を４０℃／７５％ＲＨ開栓条件下で２週間保存後の日局パドル法毎分５０回転（試験液：ｐＨ６．０ＭｃＩｌｖａｉｎｅ緩衝液）で評価した溶出試験における１０分後の化合物Ｉの溶出率が７０％以上である医薬製剤に用いられる水溶性糖類である限り特に制限されないが、エリスリトールまたはソルビトール以外のものが好ましく、例えば、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、パラチニット、パラチノース、マルチトール、トレハロース、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、オリゴ糖、果糖、および麦芽糖からなる群から選択される１つまたは２つ以上を用いることができる。特にマンニトールが好ましい。

[0021] オーバーコートする水溶性糖類の含量は、使用する水溶性糖類の種類、化合物Ｉの含量などによって影響されるが、メタクリル酸コポリマーを含む層で被覆した化合物Ｉ含有粒子に対して、通常１～３０重量％、好ましくは５～２０重量％である。１％より少ないと、保存後、特に高温／高湿度条件（例えば４０℃、相対湿度７５％）下で保存した場合の、製剤からの化合物Ｉの溶出あるいは口腔内での製剤の崩壊性が不良となる。３０重量％を超えると製剤が大型化されて好ましくない。

[0022] オーバーコート層には、溶出性や崩壊性に影響しない範囲で、被覆層に添加される一般的な添加物を含むことができる。具体的には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、タルク、ステアリン酸もしくはその金属塩などの付着防止剤、ポリソルベート８０、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、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコールなどの透水性制御剤が挙げられる。それら添加物の含量は、水溶性糖類に対して、通常、それぞれが３０重量％以下、全体で５０重量％以下である。

[0023] 化合物Ｉ含有粒子は、通常の微粒子コーティング装置または多少の改変を伴う微粒子コーティング装置を用いて困難を伴わずに製造できる。例えば、

化合物Ｉを流動化剤とともに微粒子コーティング装置に投入し、メタクリル酸コポリマーを含む分散液を噴霧し、続いて水溶性糖類溶液を噴霧することで調製できる。

[0024] 本発明の口腔内速崩性錠剤は、化合物Ｉ含有粒子を、通常の口腔内速崩性錠剤技術の有効成分粒子に代えて用いることで、通常の製造機器または多少の改変をともなう製造機器を用いて困難をともなわずに製造できる。

[0025] 本発明の口腔内速崩性錠剤に適用される好ましい口腔内速崩性錠剤技術として、特表２００９－５１５８７１号公報に開示されている技術を挙げることができる。具体的には、マンニトールなどの賦形剤、軽質無水ケイ酸などの流動化剤およびクロスポビドンなどの崩壊剤を含む粒子がクロスポビドンなどの崩壊剤で被覆された顆粒と、化合物Ｉ含有粒子とを、必要によりステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤とともに圧縮成形されてなる錠剤である。

実施例

[0026] 〔比較例１〕（メタクリル酸コポリマー被覆マスキング。オーバーコートなし。）

精製水６５０．２ｇにマクロゴール６０００（日油、商品名；マクロゴール６０００Ｐ）１２．６ｇを加えて溶解させた後、メタクリル酸コポリマーＬＤ（エボニック社、商品名；オイドラギットＬ３０Ｄ５５）４２０．０ｇを加え、十分に攪拌し、コーティング分散液を調製した。

化合物Ｉ ３００ｇと軽質無水珪酸（フロイント産業）１５ｇを微粒子コーティング・造粒装置（パウレック、ＭＰ－０１ＳＦＰ）に投入し、上記コーティング分散液を噴霧し、化合物Ｉ含有粒子を得た。

Ｄ－マンニトール（三菱商事フードテック）８７０ｇ、軽質無水珪酸（フロイント産業）４０ｇ、クロスポビドン（ＩＳＰ）４５ｇを流動層造粒機（パウレック、ＭＰ－０１）に仕込み、精製水を噴霧し、顆粒を得た。この顆粒にクロスポビドン４５ｇを投入し、粉コーティングし、崩壊剤被覆顆粒を調製した。

崩壊剤被覆顆粒１１２．４７ｇに化合物Ｉ含有粒子３５．２８ｇとステア

リン酸カルシウム（日油）２．２５ｇを加えて混合後、ロータリー打錠機（畑鐵工所、ＨＴ－ＡＰ６ＳＳ－Ｕ）を用いて圧縮成型を行い、錠剤を製した。成型条件は錠剤重量２５０ｍｇ、φ８ｍｍ割線平杵で硬度約７８．５Ｎとなるように打錠した。

[0027]〔比較例２〕（ヒプロメロース被覆マスキング。オーバーコートなし。）

精製水１９００ｇにヒプロメロース（信越化学工業、商品名；Ｔｃ－５Ｒ）１００ｇを加えて溶解した後、軽質無水珪酸（日本アエロジル、商品名；アエロジル２００）１５ｇを加え、十分に攪拌し、コーティング分散液を調製した。以下、比較例１と同様の方法で化合物Ｉ含有粒子を調製し、続いて崩壊剤被覆顆粒、ステアリン酸カルシウム（日油）と混合、打錠を行い、錠剤を製した。

[0028]〔比較例３〕（アミノアルキルメタクリル酸コポリマー被覆マスキング。オーバーコートなし。）

精製水９００ｇにポリソルベート８０（和光純薬工業）４０ｇ、カルボキシメチルセルロースナトリウム（第一工業製薬、商品名；セロゲンＰＲ－Ｓ）２０ｇ、軽質無水珪酸（日本アエロジル、商品名；アエロジル２００）４０ｇ、アミノアルキルメタクリル酸コポリマー（エボニック社、商品名；オイドラギットＲＬ３０Ｄ）６００ｇを加え、十分に攪拌し、コーティング分散液を調製した。以下、比較例１と同様の方法で化合物Ｉ含有粒子を調製し、続いて崩壊剤被覆顆粒、ステアリン酸カルシウム（日本油脂）と混合、打錠を行い、錠剤を製した。

[0029]〔比較例４〕（矯味剤マスキング）

比較例１の崩壊剤被覆顆粒１２２．８５ｇに化合物Ｉ　２４ｇ、アスパルテーム（味の素）０．７５ｇ、Ｌ－メントール（鈴木薄荷）０．１５ｇとステアリン酸カルシウム（日本油脂）２．２５ｇを加えて混合後、比較例１と同様の方法で打錠を行い、錠剤を製した。

[0030]〔試験例１〕

比較例１～４の錠剤について、製造直後の初期値として、口腔内崩壊時間

とマスキング性を評価した。評価方法は、健康な成人男性２名で行い、錠剤を舌の上に置き、崩壊させた後の主薬の刺激に対するマスキング性を以下に示す基準で評価した。その結果を表１に示す。

０：明らかにマスキング効果があり、刺激を全く感じない

１：マスキング効果はあり、ほとんど刺激を感じない

２：マスキング効果はあるが、刺激を感じる

３：マスキング効果は弱く、刺激を強く感じる（許容可）

４：マスキング効果はなく、刺激を強く感じる（許容不可）

[0031] [表1]

	口腔内崩壊時間（秒）	マスキング性
比較例１	18	1
比較例２	48	2
比較例３	42	2
比較例４	22	3

[0032] これによれば、製造直後の初期値において、比較例１のメタクリル酸コポリマーのみ、崩壊性とマスキング性の両方が良好であった。比較例２のヒプロメロースや、メタクリル酸コポリマーと同じアクリル系ポリマーでありながら比較例３のアミノアルキルメタクリル酸コポリマーでは、崩壊性とマスキング性がともに不十分であった。また、比較例４のアスパルテームやメントールの添加では、化合物Ｉのマスキングは不十分であった。

[0033] 〔実施例１〕（メタクリル酸コポリマー被覆マスキング＋マンニトールコート）

精製水６５０．２ｇにマクロゴール６０００（日油、商品名；マクロゴール６０００Ｐ）１２．６ｇを加えて溶解させた後、メタクリル酸コポリマーＬＤ（エボニック社、商品名；オイドラギットＬ３０Ｄ５５）４２０．０ｇを加え、十分に攪拌し、コーティング分散液を調製した。続いて精製水６３０ｇにＤ－マンニトール（三菱商事フードテック）７０ｇを加えて溶解し、オーバーコート液を調製した。

化合物Ｉ　３００ｇと軽質無水珪酸（フロイント産業）１５ｇを微粒子コーティング・造粒装置（パウレック、ＭＰ－０１ＳＦＰ）に投入し、上記コーティング分散液９８４．０ｇを噴霧し、続いてオーバーコート液４４１．０ｇを噴霧して化合物Ｉ含有粒子を得た。

以下、比較例１と同様の方法で、化合物Ｉ含有粒子、崩壊剤被覆顆粒、ステアリン酸カルシウム（日油）を混合、打錠して錠剤を製した。

[0034]〔実施例２〕（実施例１に比較してマクロゴール６０００半量）

精製水６０７．３ｇにマクロゴール６０００（日油、商品名；マクロゴール６０００Ｐ）６．３ｇを加え、溶解させた後、メタクリル酸コポリマーＬＤ（エボニック社、商品名；オイドラギットＬ３０Ｄ５５）４２０ｇを加え、十分に攪拌し、コーティング分散液を調製した。続いて精製水６３０ｇにＤ－マンニトール（三菱商事フードテック）７０ｇを加え、溶解し、オーバーコート液を調製した。

化合物Ｉ　３００ｇと軽質無水珪酸（フロイント産業）１５．０ｇを微粒子コーティング・造粒装置（パウレック、ＭＰ－０１ＳＦＰ）に投入し、上記コーティング分散液９８４．０ｇを噴霧し、続いてオーバーコート液４４１．０ｇを噴霧して化合物Ｉ含有粒子を得た。

以下、比較例１と同様の方法で、化合物Ｉ含有粒子、崩壊剤被覆顆粒、ステアリン酸カルシウム（日油）を混合、打錠して、錠剤を製した。

[0035]〔試験例２〕

比較例１および実施例１、２の錠剤について、４０℃／７５％ＲＨ開栓保存後の口腔内崩壊時間と溶出性を評価した。溶出試験は、試験液にｐＨ６．０ＭｃＩｌｖａｉｎｅ緩衝液を用い、日局パドル法毎分５０回転で評価した。その結果を表２に示す。なお、これら製剤のマスキング性を上記試験例１に従って評価したところいずれも１であった。

[0036]

[表2]

		初期値	２週目	１カ月目
比較例１	口腔内崩壊時間（秒）	19	26	40
	硬度（N）	78.5	67.7	71.6
実施例１	口腔内崩壊時間（秒）	16	22	23
	硬度（N）	75.5	64.7	61.8
実施例２	口腔内崩壊時間（秒）	18	18	19
	硬度（N）	78.5	66.7	58.8

[0037] 上記結果より、メタクリル酸コポリマーによる被覆のみの粒子を含む錠剤（比較例１）では、崩壊性および溶出性において、製造直後の初期値は良好であったものの、高温・高湿度条件下の保存後に、それらが遅延することがわかった。しかし、さらにＤ－マンニトールによってオーバーコートした粒子を含む錠剤（実施例１）とすることによって、高温・高湿度条件下で保存後の崩壊性も溶出性も良好となった。

[0038] また、メタクリル酸コポリマーによる被覆において、被覆層における可塑剤（ポリエチレングリコール）の含量が保存後の崩壊性に影響し、９．３重量％（実施例１）よりも低い４．７％重量％（実施例２）の方が良好であった。

[0039] 〔参考例〕

Ｄ－マンニトールの代わりにエリスリトール（日研化成）あるいはＤ－ソルビトール（三菱商事フードテック、ソルビットＤＰ-５０Ｍ）を用いること以外は実施例１と同様に錠剤を製し、試験例２と同様に溶出性を評価した。結果を図４に示す。図４に示すように、エリスリトールやＤ－ソルビトールでは、Ｄ－マンニトールで認められたような高温・高湿度条件下で保存後の溶出遅延の改善効果は認められなかった。

[0040] 以上より、化合物Ｉをメタクリル酸コポリマーを含む層で被覆した粒子をさらに水溶性糖類でオーバーコートした粒子を含む製剤とすることにより、化合物Ｉを有効成分とする口腔内速崩性錠剤において、口腔内や咽頭での刺激感を実質的に感じず、かつ高温・高湿度条件下での保存によっても良好な

溶出性や口腔内崩壊性が維持されることがわかった。

産業上の利用可能性

[0041] 本発明は、化合物Ｉを含有する口腔内崩壊性錠剤の製造に利用される。

請求の範囲

［請求項1］ ２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸を含む核粒子がメタクリル酸コポリマーを含む層で被覆され、さらに４０℃／７５％ＲＨ開栓条件下で２週間保存後の日局パドル法毎分５０回転（試験液：ｐＨ６．０ＭｃＩｌｖａｉｎｅ緩衝液）で評価した溶出試験における１０分後の２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸の溶出率が７０％以上である水溶性糖類を含む層でオーバーコートされた粒子を含んでなる口腔内速崩性錠剤。

［請求項2］ 水溶性糖類がマンニトールである請求項１に記載の錠剤。

［請求項3］ ２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸を含む核粒子がメタクリル酸コポリマーを含む層で被覆され、さらに水溶性糖類を含む層でオーバーコートされた粒子と、崩壊剤を含む粒子を崩壊剤で被覆した顆粒とを圧縮成型してなる口腔内速崩性錠剤。

［請求項4］ 崩壊剤がクロスポビドンである請求項３に記載の錠剤。