

明 細 書

発明の名称： 腸溶性錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、耐酸性に優れ、胃内滞留中及び胃排出直後は薬剤が溶出されず、腸内到達後にはじめて薬剤が溶出される腸溶性錠剤に関する。

[0002] (発明の背景)

腸溶性コーティングは、主として酸に不安定な薬剤を胃酸から保護する一方、胃壁に対して刺激又は障害を与える薬剤から胃粘膜を保護する等の様々な目的で広く使用されてきた。有効成分とアルカリ成分を含有し、腸溶性被覆剤でコーティングした錠剤が多々知られている（特許文献1～17）。また、腸溶性被覆剤としてメタクリル酸コポリマーを使用することは公知であり、該メタクリル酸コポリマーはオイドラギット（EUDRAGIT（登録商標）；エボニックインダストリーズAG社製）ポリマーとして市販されており、腸溶性被覆基材としてアルカリ成分である重曹がポリマーの分散性向上の目的で予め配合されたAcryl-EZE（登録商標；カラコン社製）も市販されている。そして、腸溶性被覆剤中の滑沢剤として通常、タルクが使用されること、またタルクの含量がポリマー成分に対して重量比50%が好ましいことが知られている（非特許文献1）。

[0003] セロトニン再取り込み阻害作用を示し、情動障害、たとえばうつ病、全般性不安障害、パニック障害及び強迫性障害を含む不安障害の治療用途に有用な化合物として、4-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]ピペラジン誘導体（特許文献18、19）が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：米国特許第4539198号明細書

特許文献2：米国特許第5711967号明細書

特許文献3：国際公開第98/27967号パンフレット

特許文献4：国際公開第2001/058424号パンフレット

特許文献5：米国特許出願公開第2005/025824号明細書

特許文献6：米国特許出願公開第2004/028737号明細書

特許文献7：国際公開第2004/108067号パンフレット

特許文献8：国際公開第2004/096208号パンフレット

特許文献9：国際公開第2005/041934号パンフレット

特許文献10：米国特許出願公開第2005/118256号明細書

特許文献11：国際公開第2005/055955号パンフレット

特許文献12：国際公開第2005/072709号パンフレット

特許文献13：国際公開第2005/077420号パンフレット

特許文献14：国際公開第2005/099666号パンフレット

特許文献15：国際公開第2005/105036号パンフレット

特許文献16：国際公開第2005/105045号パンフレット

特許文献17：国際公開第2006/014973号パンフレット

特許文献18：国際公開第2003/029232号パンフレット

特許文献19：国際公開第2008/113358号パンフレット

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：Guideline for Formulation Development and Process Technology for Enteric Coatings, EVONIK INDUSTRIES, Pharma Polymers 03/2009, 3. 1e

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 1ー [2ー (2, 4ージメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンまたはその塩を有効成分とする経口投与錠剤において、製剤の耐酸性を向上させ有効成分の生体内利用率を向上させることが本発明の課題である。

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鋭意検討した結果、ポリマー成分に對して重量比40%以下の重量のタルクを含有し、かつアルカリ成分を実質的に含有しない腸溶性被覆層でコーティングすることにより有効成分の胃内滞留中及び胃排出直後における溶出を抑え、その結果として有効成分の生体内利用率および耐酸性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1] 1) 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルエニル)スルファニル) フェニル
] ピペラジンまたはその塩を含有する核錠、

2) a) メタクリル酸コポリマー、ヒドロキシメタクリレート、ヒドロキシメロースアセテート、セルロースアセテート、セルロースアセテートおよびポリビニルアセテート、および、成分、および、b) 前記ポリマー成分に對して重量比40%以下の重量のタルク、を含有し、かつ、c) アルカリ成分を実質的に含有しない、

ことを特徴とする腸溶性被覆層、

を有する腸溶性錠剤、

[2] 腸溶性被覆層において、ポリマー成分が、

1) メタクリル酸、および、

2) メタクリルアクリレート、エチルアクリレート、および、メタクリリル酸コポリマーである上記 [1] 記載の腸溶性錠剤、

[3] 腸溶性被覆層において、メタクリル酸コポリマーが、

1) メタクリル酸、および、エチルアクリレートとのコポリマー、

2) メタクリル酸、および、メタクリルアクリレートとのコポリマー、または

3) メタクリル酸、メタクリルアクリレート、および、メタクリルアクリレートと
のコポリマー、

である上記 [2] 記載の腸溶性錠剤、

[4] 腸溶性被覆層において、タルクの重量がポリマー成分に対して重量比 10 から 25%である上記 [1] 記載の腸溶性錠剤、

[5] 腸溶性被覆層において、タルクの平均粒子径 (体積平均粒子径: メジアン径 D50) が、0.1 μm ~ 15 μm である上記 [1] 記載の腸溶性錠剤、

剤、

[6] 腸溶性被覆層が、さらに可塑性を含有するものである上記 [1] 記載の腸溶性錠剤、

[7] ポリマー成分の配合量が、核錠の表面積との換算で、4 から 6 mg/c m^2 である上記 [1] 記載の腸溶性錠剤等に関する。

発明の効果

[0008] 本発明の腸溶性錠剤によれば、錠剤の耐酸性が向上することにより錠剤内への胃液の浸透が防がれ、そのことにより錠剤のゲル化が抑制され、腸内到達後に速やかに崩壊し有効成分が溶出されることになる。結果として、有効成分の生体内利用率が向上する。本発明の腸溶性錠剤は、安全で毒性もなく、ヒトに有効に投与することができる。

[0009] (発明の詳細な説明)

以下に本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「腸溶性錠剤」とは、有効成分を含有する核を、腸溶性ポリマーを含む腸溶性被覆基材で被覆した錠剤を意味する。本発明では好ましくは、有効成分を含有する核を、腸溶性ポリマーを含む腸溶性被覆基材で被覆した腸溶性の錠剤 (腸溶性錠剤) が提供される。以下、本発明の腸溶性錠剤を本発明錠剤とも称する場合がある。

本明細書中、腸溶性錠剤における、腸溶性被覆基材で構成される層を、腸溶性被覆層と称する。

[0010] 有効成分を含有する核は、後に腸溶性被覆基材でコーティングし得る限り特にその形態は限定されず、錠剤、細粒、顆粒、細粒や顆粒を圧縮成形して得られる錠剤等が挙げられるが、腸溶性錠剤を製するにあたっては好ましくは錠剤の形態であることが好ましい。以下、錠剤の形態である、有効成分を

含有する核を核錠とも称する。

[0011] 本明細書中、「腸溶性被覆基材」とは、腸溶性ポリマー、滑沢剤、可塑剤、および顔料等を含有する基材を意味し、前記有効成分を含有する核をコーティングするための基材を意味する。

[0012] 本明細書中、「腸溶性ポリマー」とは、特に限定されないが、例えば、メタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（以下、ヒプロメロースフタレートともいう。）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（以下、ヒプロメロースアセテートサクシネートともいう。）、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラック等から選ばれる1種または2種以上のポリマー成分が挙げられる。なかでも、メタクリル酸コポリマー、ヒプロメロースフタレート、ヒプロメロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレートおよびポリビニルアセテートフタレートから選ばれる1種または2種以上のポリマー成分が好ましい。特にメタクリル酸コポリマーが好ましく、該メタクリル酸コポリマーが、1) メタクリル酸、および2) メチルアクリレート、エチルアクリレート、およびメチルメタクリレートから選択される1種または2種以上のモノマーから構成されるもの、がより好ましく、1) メタクリル酸、およびエチルアクリレートとのコポリマー、2) メタクリル酸、およびメチルメタクリレートとのコポリマー、または3) メタクリル酸、メチルアクリレート、およびメチルメタクリレートとのコポリマー、が特に好ましい。

腸溶性ポリマーのコーティング量は有効成分を含有する核の大きさや、形状等によっても異なるが、核を錠剤とする場合には、通常、耐酸性及び崩壊性の観点から、核の表面積との換算で4～8、好ましくは、4～6 mg/cm²程度である。

[0013] 本発明錠剤において、腸溶性被覆層は滑沢剤として少なくともタルクを含むことを特徴とする。該タルクは、上記ポリマー成分に対して重量比40%以下の重量で含まれる。尚、本明細書中、特に断りのない限り、ポリマー

成分に対する重量比は、ポリマー成分の乾燥重量に対する重量比を意味する。該タルクは好ましくは微粒子グレードのもの、具体的には、平均粒子径（体積平均粒子径；メジアン径D50）が、 $0.1\mu\text{m}\sim 15\mu\text{m}$ のもの、を用いる。

40%を超えるとタルクが均一に分散せず、錠剤の製造性に問題が生じる。また、滑沢剤として機能するには10%程度はタルクを含むことが好ましい。分散性の観点から、該タルクは、上記ポリマー成分に対して、好ましくは重量比10～25%の重量で含まれる。このようなタルクの使用量は、通常当分野で用いられている、あるいは推奨されている量に比べて有意に少ない。

腸溶性被覆層中、タルクは不溶成分として分散しているため、量が少なく粒子径が小さいほど膜の水分透過性を低下させ、耐酸性の向上が期待できる。さらに腸溶性被覆基材の調製時にタルクは分散状態であるため、タルク量が少なく、粒子径が小さい程分散状態は向上し、コーティング工程中のタルクの沈降を防ぎ、均一な腸溶性被覆層の膜を形成することができる。

また、タルクに加え、他の滑沢剤を含めることができ、そのような滑沢剤として、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸等が挙げられる。

[0014] 本発明錠剤において、腸溶性被覆層は、必要に応じて、可塑剤を含めることができる。本明細書中、「可塑剤」とは、特に限定されないが、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、グリセリン酢酸脂肪酸エステル、トリアセチン、ジブチルフタレート、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールならびにそれらの混合物等が挙げられ、好ましくはクエン酸トリエチルである。該可塑剤は、本発明錠剤の腸溶性被覆層の成膜性の観点から、通常、上記ポリマー成分に対して、重量比5～70%であり、ポリマーの種類により当業者であれば含有量を選択することが出来る。メタクリル酸共重合体（分散液）を用いる場合は、好ましくは10～20%程度の重量で含まれる。

[0015] 本発明錠剤において、腸溶性被覆層は、必要に応じて、顔料を含めることができる。本明細書中、「顔料」とは、着色料、染料、色素等とも同義で用いられ、例えば、酸化チタン、酸化鉄（赤色、黄色）、食用黄色 5 号、食用青色 2 号等が挙げられる。

[0016] 本発明錠剤において、腸溶性被覆層は、アルカリ成分を実質的に含有しないことを特徴とする。ここで、アルカリ成分とは、例えばカラコン社製の A c r y l - E Z E に、ポリマーの分散性向上の目的で配合されている、重曹、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウムなどのような成分を意味する。

ここで、「アルカリ成分を実質的に含有しない」とは、アルカリ成分を配合しないことを意味し、耐酸性や崩壊性、有効成分の溶出性等の錠剤特性に影響を及ぼさないような微量のアルカリ成分の有無は問わない。

[0017] 実施例にて後述するが、本発明錠剤では、タルクを一定の割合で添加し、好ましくは適量の可塑剤を添加することによって、アルカリ成分を用いることなく良好なポリマー分散性を得ることができ、さらに耐酸性にも優れているので、腸溶性錠剤として優れている。アルカリ成分が配合されていない本発明錠剤は、中性付近（pH 4.5 付近）での該錠剤からの有効成分の溶出が抑制され、結果として腸内到達後に初めて有効成分が溶出するという、腸溶性錠剤としての優れた効果が得られる。

[0018] 本明細書における「有効成分」とは、薬理作用を有する化合物を意味する。

本明細書における「有効成分」は、国際公開第 2003/029232 号パンフレットに記載の 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンまたはその塩である。

[0019] 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンおよびその塩は、国際公開第 2003/029232 号パンフレットの実施例に記載の方法により製造することができる。

[0020] 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラ

ジンの塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等）との塩、または有機酸（例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との塩等が用いられ、中でも無機酸塩が好ましく、臭化水素酸塩が特に好ましい。

[0021] 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンは、自体公知の分離手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。

[0022] 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンが遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。

[0023] 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンは、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1水和物、1.5水和物および2水和物等が挙げられる。更に1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンは、エタノール等で溶媒和された形でも存在できる。

[0024] 以下、本発明の腸溶性錠剤の製造法について以下に記載する。

(1) 有効成分を含有する核錠

本発明において腸溶性被覆基材によるコーティングを施す核錠は、有効成分、賦形剤、ならびに結合剤を用いて造粒および整粒し、得られた整粒末に崩壊剤および滑沢剤を混合し、打錠することにより得ることができる。これらの賦形剤、結合剤、崩壊剤および滑沢剤としては、錠剤の製造に慣用されているものを用いればよい。また、造粒、整粒、混合、および打錠の各工程は慣用の方法により行うことができる。

[0025] 賦形剤としては、特に限定されないが、例えば、乳糖、白糖、マンニトール

ル等の糖類、デンプン、部分 α 化デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、含水二酸化ケイ素等から選ばれる1または2以上の成分が挙げられる。

[0026] 結合剤としては、特に限定されないが、白糖、グルコース、乳糖、麦芽糖、ソルビトール、マンニトール等の小糖類もしくは糖アルコール類、デキストリン、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、グアーガム、アラビアゴム、寒天等の多糖類、トラガント、ゼラチン、グルテン等の天然高分子類、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリエチレングリコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸等の合成高分子等から選ばれる1種または2種以上の成分が挙げられる。

[0027] 崩壊剤としては、特に限定されないが、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、部分 α 化デンプン、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カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等から選ばれる1種または2種以上の成分が挙げられる。

[0028] 滑沢剤としては、特に限定されず、上記した腸溶性被覆層に用いられるものと同様なものが挙げられるが、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイダルシリカ、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム等から選ばれる1種または2種以上の成分が挙げられる。

[0029] 核錠の大きさは、通常直径3～15mm、好ましくは5～8mmの範囲に設定されることが好ましい。

[0030] (2) 有効成分を含有する核錠を腸溶性被覆基材でコーティングした錠剤
コーティングに用いる腸溶性被覆基材は上記した通りである。腸溶性被覆

基材は、腸溶性ポリマー及びタルクを有機溶剤に溶解して用いるか又は水性ラテックスあるいは水分散液としてコーティングに用いることができる。必要に応じて可塑剤を用いてもよい。更には、ポリマーとタルクの混合粉末を直接核錠に噴霧供給し同時に可塑剤をスプレーする乾式コーティングを行ってもよい。

[0031] 腸溶性被覆基材のコーティング量は、腸溶性ポリマーのコーティング量として、核錠の表面積との換算で $4 \sim 8 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、好ましくは、 $4 \sim 6 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 程度となるように設定される。

[0032] コーティングの装置は、従来公知の手段、例えばスプレーコーティングの場合は、パンコーティング装置、ドラムタイプコーティング装置、流動層コーティング装置、攪拌流動コーティング装置を用いて行えばよく、これらの装置に付帯するスプレー装置にはエアースプレー、エアレススプレー、3流体スプレー等いずれをも用いることが出来る。乾式の場合は、例えば遠心流動コーティング装置、パンコーティング装置、流動層コーティング装置、遠心転動流動層コーティング装置等が挙げられる。

[0033] 上述の腸溶性被覆基材とコーティング装置を組み合わせ、有効成分を含有する核錠に腸溶性コーティングを行う。コーティングの操作終了後に、常法による乾燥、熱処理、つや出し操作、糖衣掛け、他のコーティング基剤を用いるコーティング等を行っても良い。

[0034] 必要により、中間被覆層を設けて有効成分と腸溶性ポリマーとの直接の接触を遮断することができる。このような中間被覆層は複数の層で形成されていてもよい。

中間被覆層用のコーティング物質としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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（ヒプロメロース、例えば、TC-5等）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース等の高分子基材に、ショ糖〔精製白糖（粉碎したもの（粉糖）や粉碎しないもの）等〕、コーンスターチ等の澱粉糖、乳糖、蜂蜜および

糖アルコール（D-マンニトール、エリスリトール等）等の糖類を適宜配合したもの等が挙げられる。中間被覆層には、この他にも下記する錠剤化を行うため必要により添加される賦形剤（例、隠蔽剤（酸化チタン等）、静電気防止剤（酸化チタン、タルク等）、結合剤（ポリエチレングリコール等）等）を適宜加えてもよい。

中間被覆層の被覆量は、有効成分含有核錠 1 重量部に対して、通常、約 0.02 重量部～約 0.10 重量部、好ましくは約 0.02 重量部～約 0.05 重量部である。被覆は常法によって行える。例えば、これらの中間被覆層成分を精製水等で希釈し（中間層コーティング液）、液状として散布して被覆するのが好ましい。その際、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を噴霧しながら行うのが好ましい。続いて、この中間被覆層を該腸溶性被覆基材でコーティングすることができる。

[0035] この様にして製造された腸溶性錠剤は、例えば、日本薬局方の規定する崩壊試験の第 1 液や pH 4.5 付近の緩衝液中での有効成分の溶出の有無、また、これらの酸性試験液の錠剤内への浸透量の評価、かつ日本薬局方の規定する崩壊試験第 2 液に代表される中性緩衝液中での錠剤の崩壊時間を測定することにより、その腸溶性を評価することができる。

[0036] 本発明の腸溶性錠剤における有効成分の含有量は、1 錠当たり、約 1～30 mg、好ましくは 5～20 mg である。

[0037] 以下に実施例、比較例および試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。なお、参考例、実施例、比較例および試験例で用いた各種添加剤は、第 15 改正日本薬局方あるいは医薬品添加物規格 2003 適合品を用いた。

実施例、比較例および試験例で用いた 1-〔2-（2,4-ジメチルフェニルスルファニル）フェニル〕ピペラジン臭化水素酸塩は、国際公開第 2003/029232 号パンフレットの実施例に記載の方法などに準じて適宜製造して得られたものを用いた。また、メタクリル酸共重合体（分散液）としては、オイドラギット（登録商標）L30D-55（エボニックインダス

トリーズAG社製)を用いた。オイドラギットL30D-55は、メタクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体の分散液(固形分濃度30%)で、ポリソルベート80及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。固形分の組成比は、メタクリル酸共重合体(97重量%):ポリソルベート80(2.3重量%):ラウリル硫酸ナトリウム(0.7重量%)である。

実施例

[0038] 腸溶性被覆基材1(腸溶性フィルムコーティング液1:タルク25重量%) の調製

組成を表1に示す。腸溶性被覆基材1 671.8g(固形分濃度:15重量%)を調製した。

なお、調製に当たっては、分散性の悪い酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄は強いシアのかけられる分散機(10000rpm程度の回転速度)を、残りの成分は攪拌機(300-500rpm程度)を使用して別々に調製し、最終的にこれらを混合してコーティング液とした(以下の実施例において同様)。なおコーティング中は固形成分の凝集・沈降を避けるため、コーティング液を攪拌機(300-500rpm程度)で攪拌しながらスプレーした。

[0039] [表1]

<腸溶性被覆基材1の組成>

メタクリル酸共重合体(分散液)	18.67 mg
(固形成分	5.601 mg)
タルク	1.4 mg
クエン酸トリエチル	0.56 mg
酸化チタン	0.7 mg
三二酸化鉄	0.07 mg
黄色三二酸化鉄	0.07 mg
精製水	34.5 mg
計(固形分)	55.97(8.401) mg

[0040] 得られた腸溶性被覆基材1については、タルク沈降は確認されず、良好な分散が目視確認された。

[0041] 腸溶性被覆基材 2（腸溶性フィルムコーティング液 2：タルク 25 重量%）
の調製

組成を表 2 に示す。腸溶性被覆基材 2 3000.0 g（固形分濃度：15%）を調製した。なお、調製に当たっては、分散性の悪い酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄は強いシアのかけられる分散機（10000 rpm 程度の回転速度）を、残りの成分は攪拌機（300-500 rpm 程度）を使用して別々に調製し、最終的にこれらを混合してコーティング液とした（以下の実施例において同様）。また、コーティング中は固形成分の凝集・沈降を避けるため、コーティング液を攪拌機（300-500 rpm 程度）で攪拌しながらスプレーした。

[0042] [表2]

<腸溶性被覆基材 2 の組成>

メタクリル酸共重合体（分散液）	20.0 mg
	（固形成分 6.0 mg）
タルク	1.5 mg
クエン酸トリエチル	0.6 mg
酸化チタン	0.75 mg
三二酸化鉄	0.075 mg
黄色三二酸化鉄	0.075 mg
精製水	37.0 mg
計（固形分）	60.0（9.0）mg

[0043] 得られた腸溶性被覆基材 2 については、タルク沈降は確認されず、良好な分散が目視確認された。

[0044] 腸溶性被覆基材 3（腸溶性フィルムコーティング液 3：タルク 40 重量%）
の調製

組成を表 3 に示す。腸溶性被覆基材 3 988.5 g（固形分濃度：15 重量%）を調製した。なお、調製に当たっては、分散性の悪い酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄は強いシアのかけられる分散機（10000 rpm 程度の回転速度）を、残りの成分は攪拌機（500 rpm 程度）を使用して別々に調製し、最終的にこれらを混合してコーティング液とした（以下の実施例において同様）。また、コーティング中は固形成分の凝集・沈降

を避けるため、コーティング液を攪拌機(300-500rpm程度)で攪拌しながらスプレーした。

[0045] [表3]

＜腸溶性被覆基材 3 の組成＞

メタクリル酸共重合体（分散液）	20.00mg	（固形成分6.0mg）
タルク	2.4mg	
クエン酸トリエチル	0.6mg	
酸化チタン	0.75mg	
三二酸化鉄	0.075mg	
黄色三二酸化鉄	0.075mg	
精製水	4.2mg	
計（固形分）	65.9mg	（9.9mg）

[0046] 得られた腸溶性被覆基材 3 については、タルク沈降は確認されず、分散性は実用に耐えるものと目視確認された。

[0047] 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジン臭化水素酸塩（以下「化合物A」と略記）の核錠の製造

（5mg 核錠の製造）

化合物Aを含有する核錠を表4に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A 235.1g（含量補正）、マンニトール4094.0g（重量補正）および結晶セルロース555.0gを流動層造粒乾燥機（パウレック製FD-5S型）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース166.4gを溶解した水溶液2776.0gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末4505.0gをパワーミル（昭和化学機械工作所製P-3型）を通し、整粒末とした。整粒末4095.0gに結晶セルロース225.0g、デンプングリコール酸ナトリウム135.2gおよびステアリン酸マグネシウム45.065gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製TM-15S型）に入れ、混合し、混合末を得た。混合末をロータリー打錠機（菊水製作所製AQUA0512SS2AI型）を用いて、1錠150mg、7mmφの杵で打錠し、5mg核錠を得た。

[0048]

[表4]

<化合物Aを含有する5mg核錠の組成>

化合物A	6.355 mg
マンニトール	110.645 mg
結晶セルロース	22.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
計	150 mg

[0049] (10mg核錠の製造)

化合物Aを含有する核錠を表5に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A 6158g（含量補正）、マンニトール50590g（重量補正）および結晶セルロース7275gを流動層造粒乾燥機（パウレック製FD-WSG-60型）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2483g（増し仕込み）を精製水38.89L（増し仕込み）に溶解した水溶液36397gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末63200gをパワーミル（昭和化学機械工作所製P-7S型）を通し、整粒末とした。整粒末62240gに結晶セルロース3420g、デンプングリコール酸ナトリウム2052gおよびステアリン酸マグネシウム684gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製TM-400S型）に入れ、混合し、混合末を得た。混合末をロータリー打錠機（菊水製作所製AQUA0836SS2JII型）を用いて、1錠150mg、7mmφの杵で打錠し、10mg核錠を得た。

[0050] [表5]

<化合物Aを含有する10mg核錠の組成>

化合物A	12.71 mg
マンニトール	104.29 mg
結晶セルロース	22.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
計	150 mg

[0051] (15mg 核錠の製造)

化合物Aを含有する核錠を表6に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A 704.7g (含量補正)、マンニトール3624g (重量補正) および結晶セルロース555.0gを流動層造粒乾燥機 (パウレック製FD-5S型) に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース166.6gを溶解した水溶液2776gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末4505.3gをパワーミル (昭和化学機械工作所製P-3型) を通し、整粒末とした。整粒末4095.0gに結晶セルロース224.9g、デンプングリコール酸ナトリウム135.0gおよびステアリン酸マグネシウム45.059gをタンブラー混合機 (昭和化学機械工作所製TM-15S型) に入れ、混合し、混合末を得る。混合末をロータリー打錠機 (菊水製作所製AQUA0512SS2AI型) を用いて、1錠150mg、7mmφの杵で打錠し、15mg 核錠を得た。

[0052] [表6]

<化合物Aを含有する15mg 核錠の組成>

化合物A	19.065 mg
マンニトール	97.935 mg
結晶セルロース	22.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
計	150 mg

[0053] (20mg 核錠の製造)

化合物Aを含有する核錠を表7に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A 12370g (含量補正)、マンニトール44380g (重量補正) および結晶セルロース7275gを流動層造粒乾燥機 (パウレック製FD-WSG-60型) に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2483g (増し仕込み) を精製水38.89L (増し仕込み) に溶解した水溶液36405gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末63200gをパワーミル (昭和化学機械工作所製P-7S型) を通し

、整粒末とした。整粒末 6 2 2 4 0 g に結晶セルロース 3 4 2 0 g、デンプングリコール酸ナトリウム 2 0 5 2 g およびステアリン酸マグネシウム 6 8 4 g をタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製 T M - 4 0 0 S 型）に入れ、混合し、混合末を得た。混合末をロータリー打錠機（菊水製作所製 A Q U A 0 8 3 6 S S 2 J I I 型）を用いて、1 錠 1 5 0 m g、7 m m ϕ の杵で打錠し、2 0 m g 核錠を得た。

[0054] [表7]

<化合物 A を含有する 2 0 m g 核錠の組成>

化合物 A	2 5 . 4 2 m g
マンニトール	9 1 . 5 8 m g
結晶セルロース	2 2 . 5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 . 5 m g
デンプングリコール酸ナトリウム	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 m g
計	1 5 0 m g

[0055] 実施例 1：化合物 A の腸溶性錠剤（1 0 m g 錠）の製造

化合物 A を含有する 1 0 m g 核錠 1 0 0 0 . 0 g をフィルムコーティング機（フロイント製 H C - L A B O 3 0 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 3 5 0 . 0 g スプレーし 1 錠約 1 5 6 . 9 m g（約 4 . 0 m g / cm^2 コーティング）の腸溶性錠剤を得た。

[0056] 実施例 2：化合物 A の腸溶性錠剤（1 0 m g 錠）の製造

化合物 A を含有する 1 0 m g 核錠 1 0 0 0 . 0 g をフィルムコーティング機（フロイント製 H C - L A B O 3 0 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 4 2 8 . 1 g スプレーし 1 錠約 1 5 8 . 4 m g（約 4 . 8 m g / cm^2 コーティング）の腸溶性錠剤を得た。

[0057] 実施例 3：化合物 A の腸溶性錠剤（1 0 m g 錠）の製造

化合物 A を含有する 1 0 m g 核錠 1 0 0 0 . 0 g をフィルムコーティング機（フロイント製 H C - L A B O 3 0 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 4 7 9 . 0 g スプレーし 1 錠約 1 6 0 . 1 m g（約 5 . 6 m g / cm^2 コーティング）の腸溶性錠剤を得た。

[0058] 実施例 4：化合物 A の腸溶性錠剤（5 mg 錠）の製造

化合物 A を含有する 5 mg 核錠 3000.2 g をフィルムコーティング機（パウレック製 DRC-500 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 1233.0 g スプレーし 1 錠約 159.1 mg（約 4.8 mg/cm²コーティング）の腸溶性錠剤を得た。

[0059] 実施例 5：化合物 A の腸溶性錠剤（15 mg 錠）の製造

化合物 A を含有する 15 mg 核錠 3000.0 g をフィルムコーティング機（パウレック製 DRC-500 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 1230.0 g スプレーし 1 錠約 158.5 mg（約 4.8 mg/cm²コーティング）の腸溶性錠剤を得た。

[0060] 実施例 6：化合物 A の腸溶性錠剤（20 mg 錠）の製造

化合物 A を含有する 20 mg 核錠 3000.1 g をフィルムコーティング機（パウレック製 DRC-500 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 1312.5 g スプレーし 1 錠約 159.1 mg（約 4.8 mg/cm²コーティング）の腸溶性錠剤を得た。

[0061] 実施例 7：化合物 A の腸溶性錠剤（20 mg 錠）の製造

化合物 A を含有する 20 mg 核錠 3301.4 g をフィルムコーティング機（パウレック製 DRC-500 型）に入れ、表 8 に示す組成比の中間層コーティング液を 1630.0 g スプレーし 1 錠約 155.6 mg の中間層コート錠を得た。

[0062] [表 8]

<中間層コーティング液の組成>

ヒプロメロース	4.5 mg
マクロゴール 6000	0.9 mg
タルク	0.6 mg
精製水	54 mg
計（固形分）	60.0 (6.0) mg

[0063] 次いで得られた中間層コート錠 3000.8 g をフィルムコーティング機（パウレック製 DRC-500 型）に入れ、腸溶性被覆基材 2 を 1200.

0 g スプレーし 1錠約 164.9 mg (約 4.8 mg/cm²コーティング) の腸溶性錠剤を得た。

[0064] 試験例

実施例 1～7 で得られた腸溶性錠剤の耐酸性および崩壊性を第 15 改正日本薬局方の崩壊試験法により調べた。耐酸試験液 (0.1 N 塩酸または pH 4.5 酢酸緩衝液) を用いて 120 分の試験を実施し、Acid Uptake を測定した。その後、崩壊試験液 (pH 6.8 リン酸緩衝液) として崩壊時間を測定した。Acid Uptake とは腸溶性錠剤の耐酸性の評価法であり、この値が 10% 以下であれば、錠剤に顕著な膨潤等は起こっておらず、結果、十分な耐酸性を有すると判断するための 1 つの指標である。Acid Uptake は次式により算出した。

$$\text{Acid Uptake (\%)} = (\text{試験後の錠剤重量} - \text{試験前の錠剤重量}) / \text{試験前の錠剤重量} \times 100$$

実施例 1～7 で得られた腸溶性錠剤の Acid Uptake および崩壊時間を表 9～12 に示した。

[0065] [表9]

耐酸試験液 (0.1 N 塩酸)、崩壊試験液 (pH 6.8 リン酸緩衝液) での結果 (n = 3)

項目	実施例 1	実施例 2	実施例 3
Acid Uptake (%)	5.4	6.4	7.9
崩壊時間 (分)	5.3	4.4	3.8

[0066] [表10]

耐酸試験液 (pH 4.5 酢酸緩衝液)、崩壊試験液 (pH 6.8 リン酸緩衝液) での結果 (n = 3)

項目	実施例 1	実施例 2	実施例 3
Acid Uptake (%)	7.2	9.1	10.7
崩壊時間 (分)	9.7	6.0	5.3

[0067]

[表11]

耐酸試験液(0.1N塩酸)、崩壊試験液(pH6.8りん酸緩衝液)での結果(n=6)

項目	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
Acid Uptake (%)	5.3	5.1	4.2	4.6
崩壊時間(分)	7.2	7.1	11.5	7.4

[0068] [表12]

耐酸試験液(pH4.5酢酸緩衝液)、崩壊試験液(pH6.8りん酸緩衝液)での結果(n=6)

項目	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
Acid Uptake (%)	9.2	7.3	5.6	6.0
崩壊時間(分)	8.4	8.3	10.5	8.1

[0069] 比較例

腸溶性被覆基材4 (腸溶性フィルムコーティング液4：タルク50重量%)
の調製

組成を表13に示す。腸溶性被覆基材4 641.0g (固形分濃度：25重量%)を調製した。

[0070] [表13]

<腸溶性被覆基材4の組成>

メタクリル酸共重合体 (分散液)	18.67 mg
(固形成分)	5.601 mg
タルク	2.8 mg
クエン酸トリエチル	0.56 mg
酸化チタン	0.9 mg
三二酸化鉄	0.07 mg
黄色三二酸化鉄	0.07 mg
精製水	1.7 mg
計 (固形分)	40.07 (10.001) mg

[0071] 得られた腸溶性被覆基材4について、タルクの分散が不十分であり、沈降が顕著であることが目視確認された。

タルク量 (ポリマー成分に対するタルクの量) が25重量%の腸溶性被覆基材1および2ではタルク沈降は確認されず、良好な分散が目視確認され、

また、40重量%の腸溶性被覆基材3でも実用に耐える分散性が確認されたことより、タルク量を減量することにより、良好なタルクの分散性が得られ、製造性が向上することが確認された。

[0072] 上記実施例により代表される本発明の腸溶性錠剤の核錠部分は、それ自体「速崩錠」として有用である。この「速崩錠」は、フィルムコートされていてもよい。以下、参考例として具体的な処方の説明する。

[0073] 参考例1：化合物Aの速崩錠（5mg錠）の製造

化合物Aを含有する核錠を表14に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A 3076g（含量補正）、マンニトール53670g（重量補正）および結晶セルロース7275gを流動層造粒乾燥機（パウレック製FD-WSG-60型）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2483g（増し仕込み）を精製水38.89L（増し仕込み）に溶解した水溶液36410gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末63200gをパワーミル（昭和化学機械工作所製P-7S型）を通し、整粒末とした。整粒末62240gに結晶セルロース3420g、デンプングリコール酸ナトリウム2052gおよびステアリン酸マグネシウム684gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製TM-400S型）に入れ、混合し、混合末を得た。混合末をロータリー打錠機（菊水製作所製AQUA0836SS2JII型）を用いて、1錠150mg、7mmφの杵で打錠し、核錠を得た。

[0074] [表14]

<化合物Aを含有する核錠の組成>

化合物A	6.355	mg
マンニトール	110.645	mg
結晶セルロース	22.5	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	mg
計	150	mg

[0075] 得られた核錠61500gをフィルムコーティング機（パウレック製DR

C-1200DS型)に入れ、表15に示す組成比のコーティング液を30497gスプレーし1錠約156.1mgの速崩錠を得た。

[0076] [表15]

<コーティング液の組成>

ヒプロメロース	4.5	mg
マクロゴール6000	1	mg
酸化チタン	0.5	mg
三二酸化鉄	0.033	mg
黄色三二酸化鉄	0.067	mg
精製水	54.9	mg
計(固形分)	61(6.1)	mg

[0077] 参考例2：化合物Aの速崩錠(10mg錠)の製造

化合物Aを含有する核錠を表16に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A6152g(含量補正)、マンニトール50590g(重量補正)および結晶セルロース7275gを流動層造粒乾燥機(パウレック製FD-WSG-60型)に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2483g(増し仕込み)を精製水38.89L(増し仕込み)に溶解した水溶液36409gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末63200gをパワーミル(昭和化学機械工作所製P-7S型)を通し、整粒末とした。整粒末62240gに結晶セルロース3420g、デンプングリコール酸ナトリウム2052gおよびステアリン酸マグネシウム684gをタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製TM-400S型)に入れ、混合し、混合末を得た。混合末をロータリー打錠機(菊水製作所製AQUA0836SS2JII型)を用いて、1錠150mg、7mmφの杵で打錠し、核錠を得た。

[0078]

[表16]

<化合物Aを含有する核錠の組成>

化合物A	12.71	mg
マンニトール	104.29	mg
結晶セルロース	22.5	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	mg
計	150	mg

[0079] 得られた核錠61500gをフィルムコーティング機（パウレック製DR C-1200DS型）に入れ、表15に示す組成比のコーティング液を32077gスプレーし1錠約156.1mgの速崩錠を得た。

[0080] 参考例3：化合物Aの速崩錠（20mg錠）の製造

化合物Aを含有する核錠を表17に示す組成比で次のように製造した。

すなわち、化合物A12310g（含量補正）、マンニトール44440g（重量補正）および結晶セルロース7275gを流動層造粒乾燥機（パウレック製FD-WSG-60型）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2483g（増し仕込み）を精製水38.89L（増し仕込み）に溶解した水溶液36479gをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末63200gをパワーミル（昭和化学機械工作所製P-7S型）を通し、整粒末とした。整粒末62240gに結晶セルロース3420g、デンプングリコール酸ナトリウム2052gおよびステアリン酸マグネシウム684gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製TM-400S型）に入れ、混合し、混合末を得た。混合末をロータリー打錠機（菊水製作所製AQUA0836SS2JII型）を用いて、1錠150mg、7mmφの杵で打錠し、核錠を得た。

[0081]

[表17]

<化合物Aを含有する核錠の組成>

化合物A	25.42	mg
マンニトール	91.58	mg
結晶セルロース	22.5	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	mg
デンプングリコール酸ナトリウム	4.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	mg
計	150	mg

[0082] 得られた核錠61500gをフィルムコーティング機（パウレック製DR C-1200DS型）に入れ、表15に示す組成比のコーティング液を32234gスプレーし1錠約156.1mgの速崩錠を得た。

産業上の利用可能性

[0083] 本発明の腸溶性錠剤によれば、錠剤の耐酸性が向上することにより錠剤内への胃液の浸透が防がれ、そのことにより錠剤のゲル化が抑制され、腸内到達後に速やかに崩壊し有効成分が溶出されることになる。結果として、有効成分の生体内利用率が向上する。

[0084] 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正及び変更も、すべて特許請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

[0085] 本出願は、特願2010-105666を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] 1) 1- [2- (2, 4-ジメチルフェニルスルファニル) フェニル] ピペラジンまたはその塩を含有する核錠、
- 2) a) メタクリル酸コポリマー、ヒプロメロースフタレート、ヒプロメロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレートおよびポリビニルアセテートフタレートから選択される1種または2種以上のポリマー成分、および、b) 前記ポリマー成分に対して重量比40%以下の重量のタルク、を含有し、かつ、c) アルカリ成分を実質的に含有しない、
- ことを特徴とする腸溶性被覆層、
- を有する腸溶性錠剤。
- [請求項2] 腸溶性被覆層において、ポリマー成分が、
- 1) メタクリル酸、および、
- 2) メチルアクリレート、エチルアクリレート、および、メチルメタクリレートから選択される1種または2種以上のモノマーから構成されるメタクリル酸コポリマー、
- である請求項1に記載の腸溶性錠剤。
- [請求項3] 腸溶性被覆層において、メタクリル酸コポリマーが、
- 1) メタクリル酸、および、エチルアクリレートとのコポリマー、
- 2) メタクリル酸、および、メチルメタクリレートとのコポリマー、
- または、
- 3) メタクリル酸、メチルアクリレート、および、メチルメタクリレートとのコポリマー、
- である請求項2に記載の腸溶性錠剤。
- [請求項4] 腸溶性被覆層において、タルクの重量がポリマー成分に対して重量比10から25%である請求項1に記載の腸溶性錠剤。
- [請求項5] 腸溶性被覆層が、さらに可塑剤を含有するものである請求項1に記載の腸溶性錠剤。

[請求項6] ポリマー成分の配合量が、核錠の表面積との換算で、4 から 6 m g / c m²である請求項 1 に記載の腸溶性錠剤。