明　細　書

発明の名称 ：

テガフール、ギメラシル、オテラシルカリウム含有有核錠

技術分野

[0001] 本発明は、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する経口投与用有核錠に関する。

背景技術

[0002] テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤は、フルオロウラシル（５－ＦＵ）のプロドラッグであるテガフールに５－ＦＵの分解阻害剤であるギメラシル及びリン酸化阻害剤であるオテラシルカリウムを配合することで、抗腫瘍効果を高めながら消化器毒性を軽減するという特徴を有する抗腫瘍剤であり、経口投与可能な癌化学療法剤として、臨床現場で広く用いられている（特許文献１）。

[0003] 現在、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤はテガフール：ギメラシル：オテラシルカリウムのモル比が１：０．４：１の含有量にて「ティーエスワン配合カプセル」の名称でカプセル剤、及び「ティーエスワン配合顆粒」の名称で顆粒剤が市販されている（特許文献２）。しかし、カプセル剤や顆粒剤は、嚥下機能の低下した高齢者にとって嚥下困難な場合があり、臨床現場では嚥下困難者でも服用しやすい、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠が求められている。

[0004] 一方、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、テガフールもそのひとつであり、その取り扱いには充分な注意を要する。抗癌剤の活性成分が剥き出しの状態であったり、製剤の割れ・欠けにより飛散する状態であったりすると、医薬従事者のみならず服用する患者や服薬介助者にも薬物曝露が及ぶ可能性がある。一般に薬物曝露を軽減するためには、薬剤をゼラチン等からなるカプセル内に封入するか、薬剤を錠剤とし糖、高分子等で被覆するなどの手法が用いられている。し

かし、これらの手法は、製剤の崩壊を遅延させるため、口腔内における速やかな崩壊は期待できない。

[0005] また、口腔内崩壊錠の崩壊性を向上させようとすると、それに伴い強度の低い製剤となることが多い。その場合、製造・流通の過程や、通常１ｍ程度の高さから落下させて薬剤を分包する自動分包機による調剤に耐えられず、製剤に割れ・欠けが生じてしまい、医療従事者等への薬剤曝露リスクの増大が懸念される。

[0006] テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムを配合した製剤については、例えば、特許文献３には、加湿条件下でも安定であり経口投与可能なテガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合製剤の開示がある。しかし、当該配合製剤は、製剤としての安定性を向上させることを目的としたものであり、嚥下困難な患者等の服用性を考慮したものではない。また、錠剤の崩壊性等機能改善のため、安定とされる糖類に併せて崩壊剤等を添加することは有効成分の不安定化につながる。更に、特許文献４には、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムを配合した口腔内崩壊錠剤について開示がある。しかし、当該特許は、本薬物が高活性の抗癌剤であるにもかかわらず医療従事者、介護者等の薬物曝露に対する対策がなされていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特許２６１４１６４号公報

特許文献2：国際公開２００９／０８４２１６パンフレット

特許文献3：特開２０１０－２３５５３９号公報

特許文献4：中国特許公開ＣＮ１６６０１０５Ａ号公報

発明の概要

発明が開示しようとする課題

[0008] 上述の通り、現在までに知られているテガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合製剤では、薬物曝露リスクを十分に低減し、かつ十分な錠

剤強度を持ち、服用した際も服薬アドヒアランスの低下を招かない製剤が希求されている。

[0009] 本発明の目的は、薬物曝露リスクの低減、速やかな崩壊性と十分な錠剤強度を実現したテガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合の有核錠を提供することにある。具体的には、本発明の目的は、成形性が良く崩壊性の良好な外殻と有効成分を含有する内核の組み合わせで、十分な機械的強度を持ち、薬物曝露のリスクを低減しつつ、口腔内でも速やかに崩壊する有核錠を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者は上記課題を解決すべく、種々の経口投与可能なテガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合錠剤の製造を試みた。

[0011] その結果、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する内核と、特定の添加剤から構成される成形性が良く崩壊性の良好な外殻との組み合わせた有核錠とすることにより、十分な機械的強度を持ち、薬物曝露のリスクを低減しつつ、口腔内でも速やかに崩壊する製剤を見出し、本発明を完成した。

[0012] すなわち、本発明は、以下の有核錠を提供するものである。

（１）（ａ）テガフール、（ｂ）ギメラシル及び（ｃ）オテラシルカリウムを有効成分として含有する内核と外殻から構成される有核錠。

（２）（ａ）テガフール、（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（１）に記載の有核錠。

（３）（ａ）テガフール、（ｂ）ギメラシル及び（ｃ）オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の５０質量％～１００質量％を占める、（１）又は（２）に記載の有核錠。

（４）（ａ）テガフール、（ｂ）ギメラシル及び（ｃ）オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の７０質量％～９９質量％を占める、（１）～（３）のいずれかに記載の有核錠。

（５）有核錠における有効成分（ａ）～（ｃ）の総含有量が１０～６０質量

％である（１）～（４）のいずれかに記載の有核錠。

（６）外殻が乳糖、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースのうちの１種、２種又は３種を含む（１）～（５）のいずれかに記載の有核錠。

（７）外殻が乳糖、結晶セルロースのうちの１種又は２種を含む（６）に記載の有核錠。

（８）外殻が乳糖及び結晶セルロースを含む（７）に記載の有核錠。

（９）外殻に、崩壊剤をさらに含む（６）、（７）又は（８）に記載の有核錠。

（１０）崩壊剤が、クロスポビドン、カルメロース、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプンからなる群から選ばれる、（９）に記載の有核錠。

（１１）崩壊剤がクロスポビドン及び／又は部分アルファー化デンプンである、（１０）に記載の有核錠。

（１２）外殻が３０～６５質量％の乳糖を含む、（１）～（１１）のいずれかに記載の有核錠。

（１３）外殻が３０～５０質量％の結晶セルロースを含む、（１）～（１２）のいずれかに記載の有核錠。

（１４）外殻が２．５～１５質量％のクロスポビドンを含む、（１）～（１３）のいずれかに記載の有核錠。

（１５）外殻が２～７．５質量％の部分アルファー化デンプンを含む、（１）～（１４）のいずれかに記載の有核錠。

（１６）有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．３％以下であり、且つ高さ１ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が１２０秒以下であることを特徴とする、（１）～（１５）のいずれかに記載の有核錠。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、有核錠とし内核に薬物を封じ込めることで有効成分が錠剤の表面に存在しなくなり、医療従事者等が薬物に曝露する危険性を大きく

低減でき、また、適度な錠剤強度と速やかな崩壊を実現することができる。更に、内核と外殻を分けることで有効成分の分解を促進する添加剤との接触を少なくできるため、分解を抑制できる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]有核錠の断面に関する模式図を示す。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明において、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比は適宜選択できるが、それぞれ１：０．４：１である配合剤が好ましい。本発明有核錠における有効成分であるテガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムの量は、剤型、投与計画等により変わり、特に限定されず適宜選択すればよいが、有核錠における３有効成分の総含有量を１０～６０質量%程度とするのが好ましく、２０～５０質量%とするのがより好ましく、２５～３５質量%とするのが特に好ましい。

[0016] 本発明の好ましい有核錠は、摩損度（累積回転数１００回転）が０．３%以下であるような外殻を有し、より好ましくは摩損度が０．１%以下である外殻を有する有核錠である。ここで「摩損度」とは、通常製剤の技術分野で用いられる意味、すなわち成型された錠剤が、次工程であるコーティング、印刷、包装あるいは、市場・流通における振動や衝撃に耐えうるかどうかを知るため、回転ドラムを用いた摩損度試験機による錠剤重量の減少量で評価されるパラメーターであり、錠剤強度の指標である。具体的には、日本薬局方第１５改正の参考情報「錠剤の摩損度試験法」に準じて電動機付きドラム（内径２８７±４ｍｍ）の回転数を、例えば１分間に２４～２６回転するように調節し、一定回転後の錠剤重量を測定し、その開始時錠剤重量に対する減少量の百分率を計算したものを摩損度としている。本明細書では、累積回転数を１００回転とした場合の摩損度を示し、２５ｒｐｍ，４分の錠剤重量より計算する。累積回転数１００回転の摩損度が０．３%以下である場合を錠剤強度が高いと定義する。逆に０．３%より大きいものを錠剤強度が低いと定義する。本発明において含有される有効成分が抗癌剤ということもあり

、一般的な薬剤よりも曝露リスクを更に低く抑えるためにも錠剤強度を高める必要があることから、通常の製剤よりも摩損度をより低く設定しておく方がよい。

[0017] 本発明の好ましい有核錠は、高さ１ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、より好ましくは高さ２ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有する有核錠である。ここで「落下試験」とは、製造・流通等あるいは、自動分包機による調剤における振動や衝撃に耐えうるかどうかを知るために、通常製剤の技術分野において用いられている試験である。具体的には、錠剤を１ｍ～２ｍの高さからステンレス板に自然落下させて、錠剤の割れ欠けや試験前後における質量減少率を確認する。また、本発明において「実質的に割れ欠けが生じない」とは、５個の錠剤に対して落下試験を行った場合に、全く割れ欠けが生じず、且つ５個の錠剤における質量減少率が０．１％未満である程度を意味する。

[0018] 本発明の好ましい有核錠は、有核錠全体の崩壊時間が１２０秒以内である。具体的には、日本薬局方第１５改正 一般試験法 崩壊試験法に従い崩壊試験を実施した時、その崩壊時間が１２０秒以内である有核錠である。この崩壊時間は、好ましくは９５秒以内であり、更に好ましくは８０秒以内である。口腔内速崩性有核錠とする場合、実際の口腔内での溶解・崩壊時間は、口腔内での摩擦、舌による運動の付加により、前記崩壊試験法での崩壊時間と同等あるいはそれより早くなる場合がある。なお、前記崩壊試験法を簡単にまとめると、次のようになる。試験器を受軸に取り付け、ビーカー中に入れ、１分間２９～３２往復、振幅５３～５７ｍｍで滑らかに上下運動を行うように調節する。試験器が最も下がったとき、下の網面がビーカーの底から２５ｍｍになるようにし、ビーカーに入れる水の量は、試験器が最も下がったとき、試験器の上面が液の表面に一致するようにする。液の温度は３７±２℃に保つ。試験器のガラス管に試料一錠を入れ、試験液に水を用い、補助盤を入れ、上下運動を行う。試料の残留物がガラス管内に認められなくなるまでの時間を測定し、崩壊時間とする。

[0019] 口腔内における錠剤の崩壊は、唾液程度の少量の水分と舌と上顎との僅かな擦り力に大きく依存する。従って通常の錠剤に用いられる様な崩壊試験（日本薬局方第１４改正 一般試験法 崩壊試験法）では、実際の口腔内での崩壊を反映しない。そのため、口腔内崩壊錠試験器としてＯＤＴ－１０１（富山産業製）やトリコープテスタ（岡田精工製）が開発、発売されており、これらを用いることにより、ヒトによる官能評価試験のデータとの相関性を考慮し、個人差なく、再現性よく、しかも簡便に測定できる（参考文献：Narazaki R., Harada T., et al., Chem. Pharm. Bull., 52, 704-707(2004)）。本発明の有核錠の口腔内崩壊錠試験器ＯＤＴ－１０１により測定した崩壊時間は２０秒以内が好ましく、１６秒以内がより好ましく、１４秒以内が特に好ましい。

[0020] 本発明の好ましい有核錠は、日本薬局方一般試験法溶出試験法第２法（５０ｍｉｎ$^{-1}$、試験液 水９００ｍＬ）により測定した溶出率（CDHP、15分値）が９０％以上であり、９５％以上がより好ましく、９７％以上が特に好ましい。

[0021] 本発明の特に好ましい有核錠は、有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．３％以下である外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が１２０秒以下である有核錠であり、さらに好ましくは、有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．２％以下である外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が９５秒以下である有核錠であり、

さらに好ましくは、有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．２％以下であり、且つ高さ１ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が９５秒以下である有核錠であり、さらに好ましくは、有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．２％以下であり、且つ高さ２ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が９５秒以下である有核錠であり、

さらに好ましくは、有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．２％以下であり、且つ高さ２ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が９５秒以下であり、口腔内崩壊錠試験器ＯＤＴ－１０１により測定した崩壊時間が２０秒以内であり、日本薬局方一般試験法溶出試験法第２法（５０ｍｉｎ$^{-1}$、試験液 水９００ｍＬ）により測定した溶出率（CDHP、15分値）が９０％以上である有核錠であり、特に好ましくは、有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．２％以下であり、且つ高さ２ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が９５秒以下であり、口腔内崩壊錠試験器ＯＤＴ－１０１により測定した崩壊時間が１６秒以内であり、日本薬局方一般試験法溶出試験法第２法（５０ｍｉｎ$^{-1}$、試験液 水９００ｍＬ）により測定した溶出率（CDHP、15分値）が９５％以上である有核錠である。

[0022] また、「硬度」は、錠剤強度を評価する１つの指標であり、ＵＳＰ記載の方法 TABLET BREAKING FORCEに準じて測定することができる。即ち、平行な２つの圧板の間で一定速度（２０Ｎ／秒以下または３．５ｍｍ／秒以下）にて、円形錠の場合は直径方向に加圧し、錠剤が破断したときの荷重を計測する。本発明有核錠における硬度としては、崩壊性とのバランスを鑑み、３０Ｎ～６０Ｎが好ましく、より好ましくは３５Ｎ～５５Ｎである。

[0023] 本発明有核錠の外殻に含有させる添加剤としては、錠剤強度向上させるために、例えば、結晶セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、好ましくは結晶セルロース、乳糖又はそれらの混合物であり、より好ましくは結晶セルロースと乳糖の混合物である。更に、崩壊性、溶出性を高めるために、崩壊剤、例えば、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、カルメロース、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を含有させることが好ましく、より好ましくはクロスポビドン及び／又は部分アルファー化デンプンである。

[0024] 本発明おいて、外殻成分に用いられる乳糖の量としては、３０～６５質量

%用いることが好ましく、より好ましくは４０～６０質量%であり、特に好ましくは４５～５５質量%である。乳糖の量が３０質量%より小さい場合は崩壊性が悪くなり、６５質量%より大きい場合は摩損度が大きくなる傾向にある。結晶セルロースの量としては、３０～５０質量%用いることが好ましく、より好ましくは３５～４５質量%である。結晶セルロースの量が３０質量%より小さい場合は摩損度が大きくなり、５０質量%より大きい場合は崩壊性が悪くなり、かつ口当たりが悪くなる傾向にある。また、乳糖と結晶セルロースの量比については、錠剤の硬度、崩壊性、服用感のバランスを考慮すると、乳糖の量と結晶セルロースの量を質量比で１：０．５～１．５とすることがより好ましく、１：０．８～１．３とすることが特に好ましい。クロスポビドンの量としては、２．５～１５質量%用いることが好ましく、より好ましくは２．５～７．５質量%である。部分アルファー化デンプンの量としては、２～７．５質量%、より好ましくは２．５～５質量%で用いることが好ましい。

[0025] 本発明有核錠の内核については、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムからなる有効成分のみから構成することも可能である。有効成分の配合量としては、内核成分の５０質量%～１００質量%を占めることが可能であり、好ましくは７０質量%～９９質量%を占める。更に、適度な錠剤強度と崩壊性を与えるために、医薬上許容される結合剤及び／又は崩壊剤を適当量添加することができる。かかる結合剤としては、医薬製剤で用いられている結合剤であれば特に制限されないが、例えば、デンプンのり液、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－ＳＳＬ、ＨＰＣ－ＳＬ、ＨＰＣ－Ｌ等）、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ナトリウム（カルメロースナトリウム）、アラビアゴム、ゼラチン、寒天、トラガント、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられ、これらを一種又は二種以上組み合わせて用いてもよく、好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。結合剤の含有量は、テガフール、ギメラシ

ル及びオテラシルカリウムの合計量に対して、０．１～２．０質量％添加することができ、０．４～１．０質量％とするのがより好ましい。また、崩壊剤としては、例えば、カルメロース、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、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン等が挙げられ、これらを一種又は二種以上組み合わせて用いてもよく、好ましくはクロスポビドンである。崩壊剤の含有量は、テガフール、ギメラシル及びオテラシルカリウムの合計量に対して、３～１５質量％であるのが好ましい。

[0026] 更に、内核に崩壊助剤を少量添加させることができ、崩壊助剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール等が挙げられ、これらを一種又は二種以上組み合わせて用いてもよい。

[0027] 本発明の有核錠には、先に記した添加剤の他に本発明の効果を妨げない範囲で、一般に用いられる種々の製剤添加物を含んでいても良い。製剤添加物としては、一般に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、滑沢剤、着色剤、着香剤、及び矯味剤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、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、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。

[0028] 本発明有核錠は、例えば、打錠機ＬＩＢＲＡ２　ＤＣ（菊水製作所製）、ＡＰ－ＭＳ－Ｃ型有核打錠機（畑鉄鋼所製）等の有核打錠機、更にはオートグラフＡＧ－Ｅ５０ｋ（島津製作所製）等を用いて製造することができる。即ち、その一般的な製法としては大きく４段階からなり、(i)一部の外殻成分を臼内に供給、(ii)あらかじめ打錠しておいた内核の臼への供給、(iii)残りの外殻成分の臼への供給、(iv)臼内、上下杵間での加圧成形することにより製造することができる。また、国際公開２００３－２８７０６号パンフレット、J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng. 14(4), 12-21 (2005)等に記載の方法及び回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）の打錠機を用いて製造することもでき、内核と外殻の２重構造を持つ錠剤を高生産性でかつ容易に成型できることからも当該製造方法が好ましい。即ち、本発明の有核錠は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との２重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、容易に製造することができる。このように、本発明の有核錠は、１台の打錠機で、一度に製造することができるため、従来のような煩雑な技術・工程を実施することなく、効率的に製造することができる。従って、従来の有核錠のような核の位置のずれがなく、外殻を極めて薄くすることが可能である。特に外殻の厚さを1ｍｍ以下とすることを可能とする。この外殻の薄層化も、有核錠の崩壊性の改善に貢献している。

[0029] 本発明有核錠の形状は、掴み易い、または、服用時違和感の無い形状であればよく、その形状は特に限定されないが、一般的な医薬品と同様、円形もしくは楕円形の製剤とするのが好ましい。またその大きさは、口腔内に挿入可能で、咀嚼に困難を伴わない程度であればよい。例えば、円形錠であれば２５ｍｍφ以下程度であればよく、４～２５ｍｍφ、好ましくは６～１６ｍｍφ、さらに好ましくは７～１２ｍｍφになるよう設計すればよい。製剤の高さは１０ｍｍ以下程度であればよく、１～１０ｍｍ、好ましくは１．５～

７ｍｍ、さらに好ましく２～５ｍｍになるよう設計すればよい。

[0030] 内核の形状は、使用される杵の杵先形状に依存するものであるが、前記有核錠の形状に準ずる。内核の大きさは、有核錠全体の大きさに依存する場合が多く、内核の成型工程を円滑に行うためには、小さすぎるのは好ましくない。また、有核錠の崩壊性を改善するためには、外殻の成型に支障がない範囲で外殻に対して内核を大きくするのが好ましい。よって内核は、円形錠であれば２４ｍｍφ以下程度であればよく、３～２４ｍｍφ、好ましくは５～１５ｍｍφ、さらに好ましくは６～１１ｍｍφになるよう設計すればよい。尚、内核は、必要に応じて、複数のパーツに分けることもできる。

[0031] 外殻の厚さは、内核の大きさに応じて、摩損性が低く、有核錠の形状が外殻により保持できる厚さに設定すればよく、０．２～２ｍｍの範囲内で設定するのが適当である。口腔内における速崩壊性を高めるためには、必要以上に外殻部分の錠剤強度を上げない方がよい。そのため、外殻の厚さは、摩損性の問題が出ない、すなわち、有核錠の形状が保持できる範囲で、できるだけ薄くするのが好ましく、０．５～１．５ｍｍに設定するのが現実的で好ましい。

[0032] 本発明有核錠としては、内核が３～２４ｍｍφ、外殻の厚さが０．２～２ｍｍ、製剤の高さが１～１０ｍｍである有核錠が好ましく、内核が５～１５ｍｍφ、外殻の厚さが０．５～１．５ｍｍ、製剤の高さが１．５～７ｍｍである有核錠がより好ましく、内核が６～１１ｍｍφ、外殻の厚さが０．５～１．５ｍｍ、製剤の高さが２～５ｍｍである有核錠が特に好ましい。

実施例

[0033] 以下に、参考例、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、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、当該実施例で使用されるテガフール及びギメラシルは大鵬薬品工業社製であり、オテラシルカリウムは住友化学工業社製である。また、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）は日本曹達社製であり、部分アルファー化デンプン及び結晶セルロースは旭化成ケミカルズ社製であり、ステアリン酸マグネシウムは太平化学社

製であり、クロスポビドンはＢＡＳＦ社製である。

参考例１（内核成分の調製１）

流動層造粒機マルチプレックスＭＰ－０１（パウレック社製）を用いて、テガフール６６．１ｇ、ギメラシル１９．１５ｇ、オテラシルカリウム６４．７５ｇ及び乳糖（Borculo Domo Ingredients社製）１５０ｇの混合物に、水２００．０ｇを噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0034] 参考例２（内核成分の調製２）

参考例１と同様の方法で、テガフール６６．１ｇ、ギメラシル１９．１５ｇ、オテラシルカリウム６４．７５ｇ及び乳糖（Borculo Domo Ingredients社製）１５０ｇの混合物に、ＨＰＣ　１．０ｇを水１９９．０ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0035] 参考例３（内核成分の調製３）

参考例１と同様の方法で、テガフール１３２．２ｇ、ギメラシル３８．３ｇ及びオテラシルカリウム１２９．５ｇの混合物に、水２００ｇを噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0036] 参考例４（内核成分の調製４）

参考例１と同様の方法で、テガフール１３２．２ｇ、ギメラシル３８．３ｇ及びオテラシルカリウム１２９．５ｇの混合物に、ＨＰＣ　０．３ｇを水１９９．７ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0037] 参考例５（内核成分の調製５）

参考例１と同様の方法で、テガフール１３２．２ｇ、ギメラシル３８．３ｇ及びオテラシルカリウム１２９．５ｇの混合物に、ＨＰＣ　１．５ｇを水１９８．５ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0038] 参考例６（内核成分の調製６）

参考例１と同様の方法で、テガフール１３２．２ｇ、ギメラシル３８．３ｇ及びオテラシルカリウム１２９．５ｇの混合物に、ＨＰＣ　３．０ｇを水１９７．０ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0039] 参考例７（内核成分の調製７）

参考例１と同様の方法で、テガフール１３２．２ｇ、ギメラシル３８．３ｇ及びオテラシルカリウム１２９．５ｇの混合物に、ＨＰＣ　４．５ｇを水１９５．５ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0040] 参考例８（内核成分の調製８）

参考例１と同様の方法で、テガフール１３２．２ｇ、ギメラシル３８．３ｇ及びオテラシルカリウム１２９．５ｇの混合物に、ＨＰＣ　６．０ｇを水１９４．０ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0041] 参考例９（内核成分の調製９）

参考例１と同様の方法で、テガフール２００ｇ、ギメラシル５８ｇ、オテラシルカリウム１９６ｇ及び部分アルファー化デンプン（旭化成ケミカルズ社製）１４ｇの混合物に、ＨＰＣ　４ｇを水３９６ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0042] 参考例１０（内核成分の調製１０）

参考例１と同様の方法で、テガフール２００ｇ、ギメラシル５８ｇ及びオテラシルカリウム１９６ｇの混合物に、ＨＰＣ　４ｇを水３９６ｇに溶解した液を噴霧、造粒し、内核成分を調製した。

[0043] 実施例１

オートグラフＡＧ－Ｅ５０ｋ（島津製作所製）を用いて、乳糖（MEGGLE Excipients & Technology社製）５９．８８ｍｇ、結晶セルロース６０ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム０．１２ｍｇを混合したものを外殻とし、参考例５の造粒物５７ｍｇ（テガフールとして２５ｍｇ）に部分アルファー化デンプン２．８４ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム０．２８ｍｇを添加した混合物を内核として、外殻第１層３０ｍｇ、内核６０．１２ｍｇ、更に外殻第２層６０ｍｇの順に充填し、打錠圧５ｋＮにて錠剤外径８ｍｍの有核錠を調製した。得られた有核錠の断面に関する模式図を図１に示す。得られた有核錠の内核径は６ｍｍであり、外殻の厚さ（ａ）は１ｍｍであった。

[0044] 実施例２

オートグラフＡＧ－Ｅ５０ｋ（島津製作所製）を用いて、実施例１と同様に

、乳糖５３．７６ｍｇ（MEGGLE Excipients & Technology社製）、結晶セルロース６０ｍｇ、クロスポビドン６ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム０．２４ｍｇの割合で混合したものを外殻とし、参考例５の造粒物５７ｍｇ（テガフールとして２５ｍｇ）に部分アルファー化デンプン２．８４ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム０．２８ｍｇを添加した混合物を内核として、外殻１２０ｍｇ、内核６０．１２ｍｇ、打錠圧５ｋＮにて、テガフール２５ｍｇを含有する有核錠を調製した。得られた有核錠の外径は８ｍｍであり、内核径は６ｍｍであり、外殻の厚さは１ｍｍであった。

[0045] 実施例３

オートグラフＡＧ－Ｅ５０ｋ（島津製作所製）を用いて、参考例１～４及び６～１０の内核成分を用いた以外は実施例１と同様の調製法で、所望の有核錠を調製した。

[0046] 実施例４

国際公開２００３－２８７０６号パンフレット記載の回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）を用いて、表１に示す割合で混合したものを外殻とし、参考例１０の造粒物５７．２５ｍｇ（テガフール量として２５ｍｇ）にクロスポビドン１．５ｍｇ、部分アルファー化デンプン１．５ｍｇ、矯味剤１．５ｍｇ、ステアリン酸マグネシウム０．２５ｍｇを添加した混合物を内核成分として、外殻第１層、内核６２ｍｇ、更に外殻第２層の順に充填（外殻第１層の量：外殻第２層の量＝３５：８５）し、打錠圧４ｋＮにて錠剤外径８ｍｍの有核錠１～４を調製した。

[0047] 試験例１

実施例４で得られた有核錠１～４につき、硬度、摩損度、口腔内崩壊試験および溶出試験を実施した。結果を表１に示す。結果、外殻成分について、直打用乳糖３４～６４質量%、結晶セルロース３０～５０質量%及びクロスポビドン５～１５質量%において、硬度、摩損度、口腔内崩壊性および溶出性の観点で優れた有核錠であることが確認できた。

[0048] ＜試験条件＞

硬度　錠剤硬度計　ＴＡＢＬＥＴ　ＴＥＳＴＥＲ　８Ｍ、Ｓｈｌｅｕｎｉｇｅｒ製

摩損度 錠剤摩損度試験器　１００回転（２５ｒｐｍ、４分間）

崩壊試験　日本薬局方一般試験法崩壊試験法　試験液 水

口腔内崩壊試験　口腔内崩壊試験器 ＯＤＴ－１０１、富山化学製 錘φ２０ｍｍ２０ｇ、回転数７５ｒｐｍ、試験液　水

溶出試験　日本薬局方一般試験法溶出試験法第２法（５０ｍｉｎ$^{-1}$）、試験液 水９００ｍＬ

[0049] [表1]

外殻成分	有核錠1	有核錠2	有核錠3	有核錠4
乳糖 (DMV-Fonterra Excipients社製) (mg)	76.75	52.75	58.75	40.75
結晶セルロース(mg)	36	60	48	60
クロスポビドン(mg)	6	6	12	18
ステアリン酸マグネシウム(mg)	0.25	0.25	0.25	0.25
矯味剤、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計(mg)	120	120	120	120
硬度(N) n=3	41,41,41	52,56,57	51,52,54	53,57,58
摩損度(%)100回転	0.04	0.01	0.00	0.00
崩壊試験 (s)	77.8	68.5	78.1	71.6
口腔内崩壊試験器(s)	13.3	13.1	15.1	14.5
溶出(%)CDHP 15分値	97.0	95.8	96.9	94.5

[0050] 実施例５

実施例４と同様の回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）を用いて、表２に示す割合で混合したものを外殻とし、実施例４と同様の調製法で内核成分を調製し、外殻第１層、内核６０ｍｇ、更に外殻第２層の順に充填（外殻第１層の量：外殻第２層の量＝３５：８５）し、打錠圧４ｋＮにて錠剤外径８ｍｍの有核錠５～８を調製した。

[0051] 試験例２

実施例５で得られた有核錠５～８につき、硬度、摩損度、口腔内崩壊試験

および溶出試験を実施した。結果を表２に示す。結果、直打用乳糖３９～５９質量%、結晶セルロース３０～５０質量%、クロスポビドン２．５～７．５質量%及び部分アルファー化デンプン２．５～７．５質量%において、硬度、摩損度、口腔内崩壊性および溶出性の観点で優れた有核錠であることが確認できた。

[0052] ＜試験条件＞

硬度 錠剤硬度計 ＴＡＢＬＥＴ ＴＥＳＴＥＲ ８Ｍ、Ｓｃｈｌｅｕｎｉｇｅｒ製

摩損度 錠剤摩損度試験器 ＰＴＦ３０ＥＲＡ、ＰｈａｒｍａＴｅｓｔ Ａｐｐａｒａｔｅｂａｕ製 100回転（２５ｒｐｍ、４分間）

崩壊試験 日本薬局方一般試験法崩壊試験法 試験液 水

口腔内崩壊試験 口腔内崩壊試験器 ＯＤＴ－１０１、富山化学製 錘φ２０ｍｍ２０ｇ、回転数７５ｒｐｍ、試験液 水

溶出試験 日本薬局方一般試験法溶出試験法第２法（５０ｍｉｎ$^{-1}$）、試験液 水９００ｍＬ

[0053] [表2]

外殻成分	有核錠5	有核錠6	有核錠7	有核錠8
乳糖 (DMV-Fonterra Excipients社製) (mg)	58.75	70.75	46.75	46.75
結晶セルロース(mg)	48	36	60	60
クロスポビドン(mg)	6	9	9	3
部分アルファー化デンプン(mg)	6	3	3	9
ステアリン酸マグネシウム(mg)	0.25	0.25	0.25	0.25
矯味剤、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計(mg)	120	120	120	120
硬度(N) n=3	40,40,43	41,42,44	41,43,44	35,35,37
摩損度(%)100回転	0.0	0.12	0.06	0.13
崩壊試験 (s)	70.6	91.8	73.6	66.9
口腔内崩壊試験器(s)	13.3	15.4	11.3	14.8
溶出(%)CDHP 15分値	97.0	97.3	92.3	99.9

[0054] 実施例６

実施例４と同様の回転式圧縮成型機（三和化学研究所製）を用いて、表３に示す割合で混合したものを外殻とし、参考例１０の造粒物４５．８ｍｇ（テガフール量として２０ｍｇ）にクロスポビドン２ｍｇ、部分アルファー化デンプン０．４ｍｇ、矯味剤１．２ｍｇ、ステアリン酸マグネシウム０．２ｍｇを添加した混合物を内核成分として、外殻第１層、内核４９．６ｍｇ、更に外殻第２層の順に充填（外殻第１層の量：外殻第２層の量＝３０：６６）し、打錠圧４ｋＮにて錠剤外径８ｍｍの有核錠９～１２を調製した。

[0055] 試験例３

実施例６で得られた有核錠９～１２につき、硬度、摩損度、口腔内崩壊試験および溶出試験を実施した。結果を表３に示す。結果、直打用乳糖３９～５９質量%、結晶セルロース３０～５０質量%、クロスポビドン２．５～７．５質量%及び部分アルファー化デンプン２．５～７．５質量%において、硬度、摩損度、口腔内崩壊性および溶出性の観点で優れた有核錠であることが確認できた。

[0056] [表3]

外殻成分	有核錠9	有核錠10	有核錠11	有核錠12
乳糖（DMV-Fonterra Excipients社製）（mg）	47	56.6	37.4	37.4
結晶セルロース(mg)	38.4	28.8	48	48
クロスポビドン(mg)	4.8	7.2	7.2	2.4
部分アルファー化デンプン(mg)	4.8	2.4	2.4	7.2
ステアリン酸マグネシウム(mg)	0.2	0.2	0.2	0.2
矯味剤、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計(mg)	96	96	96	96

[0057] 試験例４

実施例５で得られた有核錠６～８及び市販されている口腔内崩壊錠（Ａ社、Ｂ社、Ｃ社Ｄ社、Ｅ社）につき、１ｍの高さからステンレス板に自然落下させる錠剤落下試験を実施した。結果を表４及び表５に示す。結果、有核錠

５～８は市販されている口腔内崩壊錠と比べ、割れ欠け及び質量減少率ともに優れた有核錠であることが確認できた。

[0058] ＜試験条件＞

錠剤落下試験　ステンレス板、高さ１ｍ（５個）

[0059] [表4]

		有核錠6	有核錠7	有核錠8
落下距離　１ｍ	５錠中欠け数	0	0	0
	質量減少率　（%）	0.054	0.055	0.065
落下距離２ｍ	５錠中欠け数	0	0	0
	質量減少率　（%）	0.054	0.077	0.076

[0060] [表5]

比較例

		A	B	C	D	E
落下距離　１ｍ	５錠中欠け数	0	0	1	0	3
	質量減少率　（%）	0.12	0.1	10.13	0.1	0.13
落下距離２ｍ	５錠中かけ数	0	1	4	0	4
	質量減少率　（%）	0.12	0.13	33.77	0.12	0.48

請求の範囲

[請求項1] （ａ）テガフール、（ｂ）ギメラシル及び（ｃ）オテラシルカリウムを有効成分として含有する内核と外殻から構成される有核錠。

[請求項2] （ａ）テガフール、（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に記載の有核錠。

[請求項3] （ａ）テガフール、（ｂ）ギメラシル及び（ｃ）オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の５０質量％～１００質量％を占める、請求項１又は２に記載の有核錠。

[請求項4] （ａ）テガフール、（ｂ）ギメラシル及び（ｃ）オテラシルカリウムからなる有効成分が内核成分の７０質量％～９９質量％を占める、請求項１～３のいずれかに記載の有核錠。

[請求項5] 有核錠における有効成分（ａ）～（ｃ）の総含有量が１０～６０質量％である請求項１～４のいずれかに記載の有核錠。

[請求項6] 外殻が乳糖、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースのうちの１種、２種又は３種を含む請求項１～５のいずれかに記載の有核錠。

[請求項7] 外殻が乳糖、結晶セルロースのうちの１種又は２種を含む請求項６に記載の有核錠。

[請求項8] 外殻が乳糖及び結晶セルロースを含む請求項７に記載の有核錠。

[請求項9] 外殻に、崩壊剤をさらに含む請求項６、７又は８に記載の有核錠。

[請求項10] 崩壊剤が、クロスポビドン、カルメロース、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプンからなる群から選ばれる、請求項９に記載の有核錠。

[請求項11] 崩壊剤がクロスポビドン及び／又は部分アルファー化デンプンである、請求項１０に記載の有核錠。

[請求項12] 外殻が３０～６５質量％の乳糖を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の有核錠。

[請求項13] 外殻が３０～５０質量％の結晶セルロースを含む、請求項１～１２の

いずれかに記載の有核錠。

［請求項14］ 外殻が２．５～１５質量％のクロスポビドンを含む、請求項１～１３のいずれかに記載の有核錠。

［請求項15］ 外殻が２～７．５質量％の部分アルファー化デンプンを含む、請求項１～１４のいずれかに記載の有核錠。

［請求項16］ 有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．３％以下である外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が１２０秒以下であることを特徴とする、請求項１～１５のいずれかに記載の有核錠。

［請求項17］ 有核錠の摩損度（累積回転数１００回転）が０．２％以下であり、且つ高さ１ｍからの落下試験において実質的に割れ欠けが生じない外殻を有し、日本薬局方一般試験法崩壊試験法による崩壊時間が９５秒以下であることを特徴とする、請求項１～１６のいずれかに記載の有核錠。