

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-194225

(P2005-194225A)

(43) 公開日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/015	A 6 1 K 31/015	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-939 (P2004-939)	(71) 出願人	504008933 秋山錠剤株式会社 東京都品川区平塚2-4-2 1
(22) 出願日	平成16年1月6日 (2004.1.6)	(71) 出願人	504008885 鈴木 嘉樹 東京都日野市東豊田3-14-4
(11) 特許番号	特許第3637968号 (P3637968)	(74) 代理人	100080609 弁理士 大島 正孝
(45) 特許公報発行日	平成17年4月13日 (2005.4.13)	(72) 発明者	秋山 泰伸 東京都品川区平塚2-4-2 1 秋山錠剤 株式会社内
		(72) 発明者	富山 貴仁 東京都品川区平塚2-4-2 1 秋山錠剤 株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃内崩壊性錠剤

(57) 【要約】

【課題】 服用後胃内で容易に崩壊し薬効成分を放出する水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する胃内崩壊性錠剤を提供すること。

【解決手段】 水溶性アズレンおよびL-グルタミンからなる薬効成分と、粘着剤との重量比が、99.5:0.5から60:40であり、必要により、さらに結合剤、崩壊剤、賦形剤などを含有する胃内崩壊性錠剤。上記粘着剤はヒドキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルアルコールおよびクロスポビドンからなる群から選ばれる少なくとも1種である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 水溶性アズレンおよび L - グルタミンからなる胃腸障害改善薬効成分 ならびに
(B) ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルアルコールおよびクロスポビドンよりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の粘着剤からなり そして

(A) 成分対 (B) 成分の重量比が 99.5 : 0.5 ~ 60 : 40 である、
ことを特徴とする胃内崩壊性錠剤。

【請求項 2】

結合剤または崩壊剤 (C) をさらに含有する請求項 1 に記載の錠剤。

10

【請求項 3】

結合剤または崩壊剤 (C) が、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスポビドンよりなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

賦形剤、流動化剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、矯味剤および着香剤からなる群から選ばれる少なくとも 1 種をさらに含有する請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 5】

薬効成分 (A)、粘着剤 (B) および結合剤または崩壊剤 (C) を含有しそして成分 (A) および (B) の合計重量 100 重量部に対し、結合剤および崩壊剤 (C) が 1 ~ 300 重量部である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の錠剤。

20

【請求項 6】

薬効成分 (A)、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルラン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスポビドンを含有しそしてこれらの合計重量を基準にして薬効成分 (A) が 20 ~ 90 重量%、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルランが 0.2 ~ 20 重量%、結晶セルロースが 5 ~ 60 重量%、カルボキシメチルセルロースカルシウムが 0.5 ~ 20 重量% およびクロスポビドンが 0.5 ~ 20 重量% である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 7】

薬効成分 (A) が 30 ~ 90 重量%、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルランが 1 ~ 10 重量%、結晶セルロースが 5 ~ 50 重量%、カルボキシメチルセルロースカルシウムが 0.5 ~ 10 重量% およびクロスポビドンが 0.5 ~ 10 重量% である請求項 6 に記載の錠剤。

30

【請求項 8】

日本薬局方記載崩壊試験法にて測定した精製水を試験液とする崩壊性が 180 秒以下である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 9】

日本薬局方記載摩損度試験器を用いて測定した 10 分後の摩損度が 3% 以下である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の錠剤。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、胃内崩壊性錠剤に関する。さらに詳しくは、錠剤として必要な機械強度を示す硬度、摩損度を良好に維持しつつ服用後胃内で容易に崩壊する胃内崩壊性錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

水溶性アズレンおよび L - グルタミンからなる製剤は、経口投与により抗胃潰瘍作用、

50

抗十二指腸潰瘍作用、抗胃炎作用等の広範な作用を有する製剤であり、すでに医療用としてその優れた有用性は確立されている。その経口投与製剤としては顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤といった剤形が使用されている。

【0003】

しかしながら、顆粒、細粒、散剤においては、こぼれ易かったり、高齢者等が服用するとき入れ歯と歯茎との間に入り込み不快であるとか、ざらつきがあり患者コンプライアンス上の問題がある。さらに顆粒、細粒、散剤は調剤の際に1回分毎に分包しなければならず手間がかかり非効率的である。

【0004】

カプセル剤においては、L-グルタミンの投与量が多いことから大きなカプセル剤となり、嚥下しにくく、口腔粘膜や食道壁に付着してしまうなどの問題がある。 10

【0005】

錠剤においては、L-グルタミンの投与量が1~2g/日と多いことから大きな錠剤となり嚥下しにくく、口腔内崩壊性の錠剤では不快なえぐ味があり、発泡性の錠剤では口腔内で発泡し刺激があるなどの問題点がある。

【0006】

また、錠剤においては、製剤の大部分を占めるグルタミンに圧縮成形性が欠如しているため、錠剤硬度が上がりやすく、錠剤状になっても角が欠け易く、外観上、商品価値上、品質管理上から問題がある。

【0007】

このため、水溶性アズレンとL-グルタミンを含有する製剤であっても、上記したような欠点がなく、流通上においても、調剤上においても問題を生じない製剤の開発が患者、医師、薬剤師などの医療関係者から望まれている。 20

【0008】

特許文献1には、水溶性アズレンおよびL-グルタミンからなる製剤の経口投与可能な剤形として、顆粒、細粒、散剤、これらをコーティングしたもの、カプセル剤および錠剤が開示されている。しかしながら、特許文献1は易崩壊性かつ低摩損性錠剤の組成にはなんら言及もしていないし示唆も与えていない。

【0009】

特許文献2には、口腔内の水や唾液により吸水膨潤後の硬度が容易に低下し嚥下容易な口腔内易崩壊性錠剤が開示されている。本剤は口腔内発泡錠であり、胃内易崩壊性錠剤の組成にはなんら言及していないし示唆も与えていない。 30

【0010】

特許文献3には、L-グルタミン、アズレンスルホン酸ナトリウムおよび崩壊剤を含む混合物を、乳糖含有水溶液を結合剤として用いて造粒し乾燥して得られる造粒物を圧縮成形して得られる実質的に発泡成分を含まない速崩錠または口腔内崩壊錠並びにその製造法が開示されている。速崩性ではあるが低摩損性錠剤組成に関してはなんら言及もしていないし示唆も与えていない。

【特許文献1】特開昭59-27822号公報

【特許文献2】特開2000-26286号公報 40

【特許文献3】特開2003-212769号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、服用後胃内で崩壊する胃内崩壊性錠剤を提供することにある。

【0012】

本発明の他の目的は、服用後胃内で容易に崩壊し薬効成分である水溶性アズレンおよびL-グルタミンを放出する易崩壊性、低摩損性の胃内崩壊性錠剤を提供することにある。

【0013】

本発明の他の目的は、錠剤としての機械的強度を示す錠剤硬度、摩損度を良好に維持し 50

つつ、服用後容易に胃内で崩壊し薬効成分を放出する易崩壊性、低摩損性の胃内崩壊性錠剤を提供することにある。

【0014】

本発明のさらに他の目的は、製剤重量の増加を抑え、服用後容易に胃内で崩壊して薬効成分を放出し且つ服用し易い、易崩壊性、低摩損性の胃内崩壊性錠剤を提供することにある。

【0015】

本発明のさらに他の目的は、水溶性アズレンが錠剤中に均一に分散している、水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する易崩壊性、低摩損性の胃内崩壊性錠剤を提供することにある。

10

【0016】

本発明のさらに他の目的は、水溶性アズレンの安定性に優れた、水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する易崩壊性、低摩損性の胃内崩壊性錠剤を提供することにある。

【0017】

本発明のさらに他の目的および利点は、以下の説明から明らかになる。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明によれば、本発明の上記目的および利点は、(A)水溶性アズレンおよびL-グルタミンからなる胃腸障害改善薬効成分 ならびに

(B)ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルアルコールおよびクロスポビドンよりなる群から選ばれる少なくとも1種の粘着剤からなり そして

20

(A)成分対(B)成分の重量比が99.5:0.5~60:40であることを特徴とする胃内崩壊性錠剤によって達成される。

【発明の効果】

【0019】

本発明により、服用後胃内で容易に崩壊し薬効成分を放出する崩壊性、低摩損性錠剤が提供される。

【0020】

また、本発明により、錠剤としての機械的強度を示す錠剤硬度、摩損度を良好に維持しつつ、服用後容易に胃内で崩壊し薬効成分を放出する調剤し易い、水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する胃内崩壊性、低摩損性錠剤が提供される。

30

【0021】

また本発明により、製剤重量の増加を抑え、服用後容易に胃内で崩壊し薬効成分を放出する服用し易い、水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する胃内崩壊性、低摩損性錠剤が提供される。

【0022】

また本発明により、水溶性アズレンが錠剤中に均一に分散している、水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する胃内崩壊性、低摩損性錠剤が提供される。

【0023】

さらに、本発明により、水溶性アズレンの安定性に優れた、水溶性アズレンおよびL-グルタミンを含有する胃内崩壊性、低摩損性錠剤が提供される。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

以下に本発明につき詳細に説明する。抗炎症、抗潰瘍作用に関してL-グルタミンおよび水溶性アズレン(グアイアズレンスルホン酸塩)は、既にそれぞれ単独および配合剤として、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎等の胃腸障害のための医療用薬剤として使用されている。水溶性アズレンの投与量は通常4.5~6mg/日と少量であるのに対し、L-グルタミンの投与量は通常1~2g/日とかなり大量である。L-グルタミンの投与量が多い上にL-グルタミン粉末の圧縮成形性が乏しいため、錠剤化しようとする、多量の添加

50

剤を必要とし、大型の錠剤とならざるを得ず、かつ胃内での早い崩壊性を付与しつつ錠剤の機械的強度を維持することが求められる。

【0025】

本発明の胃内崩壊性錠剤の崩壊性は、日本薬局方記載崩壊試験法で精製水を試験液として測定したとき、180秒以下が好ましく、90秒以下がより好ましく、60秒以下が特に好ましい。

【0026】

本発明の胃内崩壊性錠剤の硬度は、錠剤硬度計（エルベッカ社製、TBH200型）で測定したとき、50N以上が好ましく、60N以上がより好ましく、70N以上が特に好ましい。

10

【0027】

本発明の胃内崩壊性錠剤の摩損度は、日本薬局方記載摩損度試験器を用いて10分間回転したとき（10分後の摩損度）、3%以下が好ましく、2%以下がより好ましく、1%以下が特に好ましい。

【0028】

本発明の錠剤において、薬効成分である水溶性アズレンおよびL-グルタミンの含量は、粘着剤との合計重量に基づいて、99.5~60重量%であり、99~70重量%が好ましく、98.5~80重量%が特に好ましい。

【0029】

粘着剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールポリオキシエチレンコポリマー、アラビアゴム、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、カルメロースナトリウム、クロスポビドンなどが挙げられ、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルアルコールおよびクロスポビドンが用いられる。これらは1種または2種以上一緒に用いることができる。これらのうち、ヒドロキシプロピルセルロース、プルランがより好ましい。

20

【0030】

本発明の錠剤に用いられる粘着剤は、薬効成分との合計重量に対し、0.5~40重量%であり、1~30重量%が好ましく、1.5~20重量%が特に好ましい。

【0031】

本発明の錠剤は、必要により、胃内投与前の錠剤においては結合剤として作用し、一旦胃内に投与された後には崩壊剤として作用する、結合剤または崩壊剤を含有することができる。

30

【0032】

かかる結合剤または崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスポビドン、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。これらのうち、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスポビドンが好ましい。これらは1種または2種以上で用いられる。

【0033】

かかる結合剤または崩壊剤は、薬効成分と粘着剤の合計重量100重量部に対し、好ましくは1~300重量部、さらに好ましくは5~200重量部で用いられる。

40

【0034】

また、本発明の錠剤には、必要に応じ、その他の添加剤が含有されていてもよい。その他の添加剤としては、経口医薬品に添加することができる成分であれば特に制限はないが、例えば、賦形剤、流動化剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、矯味剤および着香剤が挙げられる。これらは単独または組み合わせて使用される。錠剤中におけるこれらの濃度は、それぞれ、例えば微量~10重量%が好ましく、微量~7重量%がより好ましく、微量~5重量%が特に好ましい。

【0035】

50

賦形剤としては、例えば、デンプン、ソルビトール、デキストラン、マンニトール、トレハロース、乳糖などが挙げられる。

【0036】

流動化剤または滑沢剤としては、例えばタルク、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、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、シヨ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0037】

流動化剤および滑沢剤は、それぞれ、錠剤化する成分材料の粉体としての流動性を改善するためや、打錠工程におけるスティッキング、キャッピング、ラミネーションなどの打錠障害や、打錠用杵臼のキシミ、磨耗を防止するために、通常、錠剤化する成分材料中に添加される成分である。錠剤内部に滑沢剤があまりに多量に含有されると、その撥水性のために錠剤の崩壊性が低下することがあるので、錠剤内部にはあまりに多量の滑沢剤を含有させないことが好ましい。

10

【0038】

安定化剤としては、例えば塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどが挙げられる。

【0039】

着色剤としては、例えば、 β -カロテン、食用青色1号などの食用色素、黄酸化鉄、褐色酸化鉄、黒酸化鉄、カラメル、酸化チタンなどが挙げられる。

【0040】

矯味剤としては、例えばアスパルテーム、グルコース、フルクトース、キシリトール、サッカリン、アスコルビン酸などが挙げられ、また着香剤としては、例えばメントール、オレンジエキス、レモンパウダーなどが挙げられる。

20

【0041】

なお、本発明の錠剤には、炭酸塩と有機酸等の組合せからなる発泡成分は、実質的に含まれていないことが好ましい。

【0042】

本発明の錠剤は、薬効成分(A)、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルラン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスポビドンを含有しそしてこれらの合計重量を基準にして薬効成分(A)が20~90重量%、より好ましくは30~90重量%、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルランが0.2~20重量%、より好ましくは1~10重量%、結晶セルロースが5~60重量%、より好ましくは5~50重量%、カルボキシメチルセルロースカルシウムが0.5~20重量%、より好ましくは0.5~10重量%、およびクロスポビドンが0.5~20重量%、より好ましくは0.5~10重量%であるものである。

30

【0043】

本発明の錠剤は、例えば水溶性アズレンおよびL-グルタミンと、必要に応じて用いられる結合剤または崩壊剤、とからなる混合物に粘着剤水溶液またはアルコール溶液、または粘着剤粉体と水またはアルコールを溶媒として用いて造粒し、乾燥して得られる造粒物を圧縮成形することにより製造されるかまたは上記により得られた造粒物にさらに結合剤、崩壊剤等の添加物を添加混合し得られた粉体を圧縮成形することにより製造される。

40

【0044】

上記粘着剤水溶液またはアルコール溶液中の粘着剤の濃度は特に制限はないが、0.5~30重量%が好ましく、0.5~20重量%がより好ましく、1~10重量%が特に好ましい。

【0045】

粘着剤は、造粒性と可塑性のある膜状物を形成する性質を有することが望ましい。これにより圧縮成形性の欠如している薬効成分粉末造粒物の内部および表面に可塑性のある膜状物を形成し、圧縮成形性を向上させ錠剤化を可能にしたと言える。粘着剤は、5重量%水溶液の25℃における粘度が0.1~500mPaであるものが好ましく、0.5~2

50

00 mPaであるものがより好ましく、1 ~ 100 mPaであるものが特に好ましい。

【0046】

なお、上記添加剤は、錠剤の製造工程のいずれの段階で添加されてもよく、例えば、水溶性アズレンおよびL-グルタミンと崩壊剤の一部とからなる混合物に混合して使用されてもよく、又、水溶性アズレンおよびL-グルタミンと崩壊剤からなる混合物を粘着剤を用いて造粒して得られる造粒物に混合してもよい。

【0047】

造粒法としては、特に制限はないが、高速攪拌造粒、攪拌造粒、流動層造粒、転動流動層造粒、押し出し造粒等の湿式造粒法が好ましい。造粒物の粒度、硬度、流動性、水分などは、特に限定されず、ついで行われる打錠工程および得られた錠剤物性に支障を来たさない範囲であれば、任意に設定される。

10

【0048】

造粒温度としては、特に制限はないが、造粒物温度が高温になることは好ましくなく、30 ~ 70 が好ましく、30 ~ 60 がより好ましく、30 ~ 50 がさらに好ましい。

【0049】

造粒物の乾燥法としては、特に制限はないが、例えば通風乾燥法、流動層乾燥法、減圧乾燥法などが挙げられる。乾燥温度としては、特に制限はないが、30 ~ 70 が好ましく、30 ~ 60 がより好ましく、30 ~ 50 がさらに好ましい。

【0050】

錠剤の製造法は、特に制限はないが、例えばロータリー式打錠機を用いて行うことができる。打錠用の杵、臼に滑沢剤を塗布する装置を備えないものも使用できるが、杵、臼に滑沢剤を塗布する装置を備えたものを用いることもできる。圧縮成形は、滑沢剤を塗布した杵、臼または塗布していない杵、臼を用いて行うことができる。

20

【実施例】

【0051】

以下、実施例を挙げ本発明をさらに詳述する。本発明は実施例により何ら制限されるものではない。

【0052】

実施例 1

L-グルタミン(味の素(株)製)2,475g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム(アルプス薬品(株)製)7.5g、結晶セルロース(旭化成(株)製)392.5g、ヒドキシプロピルセルロース(日本曹達(株)製)150gを攪拌造粒機(パウレック社製、FM-VG25型)に入れ、1分間混合した。さらに、300gのエチルアルコールを加え、3分間造粒し、得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥して乾燥造粒物を得た。得られた造粒物を0.5mm篩で整粒し、これに、結晶セルロース1,220g、カルボキシメチルセルロースカルシウム(五徳薬品工業(株)製)90g、クロスポビドン(BASF社製)90gを加え、混合し、さらにステアリン酸マグネシウム75gを加え、打錠用粉体を得た。直径9mm平杵を装着したロータリー型打錠機(畑鉄工所製、HT-AP18型)を使用し打錠圧900Kgで、錠剤重量300mgの胃内崩壊性錠剤を得た。

30

40

【0053】

実施例 2

L-グルタミン990g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム3.0g、結晶セルロース157gを流動層造粒機(フロイント産業(株)製、FLO-5マルチ型)に入れ、2分間混合した。ヒドキシプロピルセルロース60gを1,150gの精製水に溶解した粘着剤溶液により、約80分間噴霧造粒・乾燥し、造粒物を得た。得られた造粒物を0.5mm篩で整粒し、これに、結晶セルロース488g、カルボキシメチルセルロースカルシウム36g、クロスポビドン36gを加え、混合し、さらにステアリン酸マグネシウム30gを加え、打錠用粉体を得た。直径9mm平杵を装着したロータリー型打錠機を使用し打錠圧900Kgで、錠剤重量300mgの胃内崩壊性錠剤を得た。

50

【0054】

実施例3

L-グルタミン2,475g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム7.5g、結晶セルロース1,612.5g、カルボキシメチルセルロースカルシウム150g、クロスポビドン150g、ヒドキシプロピルセルロース150gを攪拌造粒機に入れ、1分間混合した。さらに、425gのエチルアルコールを加え、3分間造粒し、得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥し、乾燥造粒物を得た。得られた造粒物を0.5mm篩で整粒し、これに、ステアリン酸マグネシウム75gを加え、打錠用粉体を得た。直径9mm平杵を装着したロータリー型打錠機を使用し打錠圧1,000Kgで、錠剤重量300mgの胃内崩壊性錠剤を得た。

10

【0055】

実施例4

L-グルタミン2,475g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム7.5g、結晶セルロース1,867.5g、ヒドキシプロピルセルロース150gを高速攪拌造粒機に入れ、1分間混合した。さらに、450gのエチルアルコールを加え、3分間造粒し、得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥し、造粒物を得た。得られた造粒物を0.5mm篩で整粒し、打錠用粉体を得た。打錠用粉体を臼内に充填する前に上杵、下杵の表面、臼壁にステアリン酸マグネシウムを塗布する装置を装着したロータリー型打錠機(菊水社製、VIRGO 518ss型)を使用し、直径9mm平杵、打錠圧800Kgで打錠し、錠剤重量300mgの胃内崩壊性錠剤を得た。

20

【0056】

実施例5

L-グルタミン2,475g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム7.5g、結晶セルロース1,678.5g、カルボキシメチルセルロースカルシウム90g、クロスポビドン90g、ヒドキシプロピルセルロース150gを高速攪拌造粒機に入れ、1分間混合した。さらに、430gのエチルアルコールを加え、3分間造粒し、得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥し、造粒物を得た。得られた造粒物を0.5mm篩で整粒し、打錠用粉体を得た。打錠用粉体を臼内に充填する前に上杵、下杵の表面、臼壁にステアリン酸マグネシウムを塗布する装置を装着したロータリー型打錠機を使用し、直径9mm平杵、打錠圧800Kgで打錠し、錠剤重量300mgの胃内崩壊性錠剤を得た。

30

【0057】

実施例6

L-グルタミン990g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム3.0g、結晶セルロース157gを流動層造粒機に入れ、1分間混合した。プルラン60gを1,150gの精製水に溶解した粘着剤溶液により、約80分間噴霧造粒・乾燥し、造粒物を得た。得られた造粒物を0.5mm篩で整粒し、これに、結晶セルロース482g、カルボキシメチルセルロースカルシウム72g、クロスポビドン36gを加え、混合し、打錠用粉体を得た。打錠用粉体を臼内に充填する前に上杵、下杵の表面、臼壁にステアリン酸マグネシウムを塗布する装置を装着したロータリー型打錠機を使用し、直径9mm平杵、打錠圧900Kgで打錠し、錠剤重量300mgの胃内崩壊性錠剤を得た。

40

【0058】

比較例1

L-グルタミン990g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム3.0g、結晶セルロース777gを攪拌造粒機に入れ、1分間混合した。精製水540g混合物に添加し、5分間練合を行い、練合物を得、1.0mmのスクリーンを備えた押し出し造粒機(菊水製作所製、RG-5型)で造粒した。得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥し、乾燥造粒物を得た。得られた乾燥造粒物を28号金網で整粒し、これに、ステアリン酸マグネシウム30gを加え、打錠用粉体を得た。直径9mm平杵を装着したロータリー型打錠機を使用し打錠圧1,000Kgで、錠剤重量300mgの錠剤を得た。

【0059】

50

比較例 2

L - グルタミン 990 g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム 3.0 g、結晶セルロース 807 g を攪拌造粒機に入れ、1 分間混合した。精製水 540 g 混合物に添加し、5 分間練合を行い、練合物を得、1.0 mm のスクリーンを備えた押し出し造粒機で造粒した。得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥し、乾燥造粒物を得た。得られた乾燥造粒物を 28 号金網で整粒し、打錠用粉体を得た。打錠用粉体を臼内に充填する前に上杵、下杵の表面、臼壁にステアリン酸マグネシウムを塗布する装置を装着したロータリー型打錠機を使用し、直径 8 mm 平杵、打錠圧 1,000 Kg で打錠し、錠剤重量 300 mg の錠剤を得た。

【0060】

10

比較例 3

L - グルタミン 1,980 g、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム 6.0 g、クロスポビドン 100 g を攪拌造粒機に入れ、1 分間混合した。乳糖 100 g を精製水 300 g に加温溶解させた室温水溶液を加え、3 分間練合し、練合物を得、1.0 mm のスクリーンを備えた押し出し造粒機で造粒した。得られた造粒物を通風型乾燥機で乾燥し、乾燥造粒物を得た。得られた乾燥造粒物を 28 号金網で整粒し、打錠用粉体を得た。これに、ステアリン酸マグネシウム 22 g を加え、打錠用粉体を得た。直径 9 mm 平杵を装着したロータリー型打錠機を使用し打錠圧 1,000 Kg で、錠剤重量 300 mg の錠剤を得た。

【0061】

20

試験例 1

上記した実施例 1 ~ 5 および比較例 1 ~ 3 で得られた錠剤について、錠剤崩壊性試験、錠剤硬度試験および錠剤摩損度試験を行った。錠剤崩壊性試験は、日本薬局方記載崩壊試験法に則り水を試験液として行ない、6 錠の平均値を算出した。錠剤硬度試験は、錠剤硬度計（エルベッカ社製、TBH200）を用い、各錠剤 10 錠の平均値を算出した。また、錠剤摩損度試験は、日本薬局方記載錠剤摩損度試験器（富山産業（株）製、TF T - 120 型）を用い、1 分間 25 回転で 15 分間回転し、摩損度を測定した。結果を表 1 に示した。なお、各打錠工程中のスティッキング、キャッピング、ラミネーションなどの打錠障害の有無についても併記した。

【0062】

【表 1】

30

試験例	崩壊性	錠剤硬度	錠剤摩損度	打錠性
実施例 1	50 秒	110N	0.4%	良好
実施例 2	45 秒	100N	0.4%	良好
実施例 3	55 秒	90N	0.5%	良好
実施例 4	30 秒	90N	0.5%	良好
実施例 5	35 秒	136N	0.5%	良好
比較例 1	20 秒	18N	6.5%	不良
比較例 2	30 秒	25N	7.5%	不良
比較例 3	30 秒	43 N	5.3%	良好

40

50

【0063】

表1の結果から、実施例1～5の胃内崩壊性錠剤は、いずれも、錠剤の崩壊が早く容易であり、錠剤硬度は十分高く、錠剤摩損度は15分回転後も1%以下と錠剤に欠けや割れを生じることなく実用上なら問題を生じることがないことが示された。一方、比較例1～3の錠剤では、錠剤硬度、錠剤摩損度、打錠性のいずれかに問題があり、実用性が乏しいことが示された。

【0064】

すなわち、実施例1～5の錠剤は、錠剤として実用上必要とされる硬度、摩損度を有し、崩壊性は1分以内であり、かつ打錠性が良好であり、優れた崩壊性と優れた摩損度を有する易崩壊性、低摩損性錠剤であることが明らかとなった。

10

【0065】

また、実施例1～5の錠剤は、打錠工程において、スティッキングなどの打錠障害が発生しなかったのに対し、比較例1、2ではスティッキングが観察された。

【0066】

試験例4

実施例2および5で得られた錠剤のグアイアズレンスルホン酸ナトリウムの含量均一性ならびに経時安定性を測定した。結果を表2に示した。

【0067】

【表2】

	含量均一性	経時安定性(初期値に対する残存率)		
		40℃、1ヶ月	40℃、3ヶ月	40℃、6ヶ月
実施例2の錠剤	0.51±0.02 mg/錠	99%	98%	97%
実施例5の錠剤	0.49±0.03 mg/錠	100%	98%	95%

20

【0068】

表2の結果から、本発明の錠剤のグアイアズレンスルホン酸ナトリウムの含量均一性および経時安定性が優れることが示された。

30

【手続補正書】

【提出日】平成16年11月29日(2004.11.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(A)水溶性アズレンおよびL-グルタミンからなる胃腸障害改善薬効成分、
(B)ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルランおよびポリビニルアルコールよりなる群から選ばれる少なくとも1種からなる粘着剤、ならびに

(C)結合剤または崩壊剤からなり、

(A)成分対(B)成分の重量比が99.5:0.5～60:40であり、且つ、

(A)成分および(B)成分の合計重量100重量部に対し(C)成分が1～300重量部であり、そして

日本薬局方記載摩損度試験器を用いて測定した10分後の摩損度が3%以下である、

ことを特徴とする胃内崩壊性錠剤。

【請求項 2】

結合剤または崩壊剤 (C) が、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスポビドンよりなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

賦形剤、流動化剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、矯味剤および着香剤からなる群から選ばれる少なくとも 1 種をさらに含有する請求項 1 または 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

薬効成分 (A)、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルラン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスポビドンを含有しそしてこれらの合計重量を基準にして薬効成分 (A) が 20 ~ 90 重量%、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルランが 0.2 ~ 20 重量%、結晶セルロースが 5 ~ 60 重量%、カルボキシメチルセルロースカルシウムが 0.5 ~ 20 重量%およびクロスポビドンが 0.5 ~ 20 重量%である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 5】

薬効成分 (A) が 30 ~ 90 重量%、ヒドロキシプロピルセルロースまたはプルランが 1 ~ 10 重量%、結晶セルロースが 5 ~ 50 重量%、カルボキシメチルセルロースカルシウムが 0.5 ~ 10 重量%およびクロスポビドンが 0.5 ~ 10 重量%である請求項 4 に記載の錠剤。

【請求項 6】

日本薬局方記載崩壊試験法にて測定した精製水を試験液とする崩壊性が 180 秒以下である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の錠剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明によれば、本発明の上記目的および利点は、(A) 水溶性アズレンおよび L - グルタミンからなる胃腸障害改善薬効成分、

(B) ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルランおよびポリビニルアルコールよりなる群から選ばれる少なくとも 1 種からなる粘着剤、ならびに

(C) 結合剤または崩壊剤からなり、

(A) 成分対 (B) 成分の重量比が 99.5 : 0.5 ~ 60 : 40 であり、且つ、

(A) 成分および (B) 成分の合計重量 100 重量部に対し (C) 成分が 1 ~ 300 重量部であり、そして

日本薬局方記載摩損度試験器を用いて測定した 10 分後の摩損度が 3 % 以下である、ことを特徴とする胃内崩壊性錠剤によって達成される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本発明の胃内崩壊性錠剤の摩損度は、日本薬局方記載摩損度試験器を用いて 10 分間回転したとき (10 分後の摩損度)、3 % 以下であり、2 % 以下が好ましく、1 % 以下が特に好ましい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

粘着剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルランおよびポリビニルアルコールが用いられる。これらは1種または2種以上一緒に用いることができる。これらのうち、ヒドロキシプロピルセルロース、プルランがより好ましい。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

本発明の錠剤は、さらに、胃内投与前の錠剤においては結合剤として作用し、一旦胃内に投与された後には崩壊剤として作用する、結合剤または崩壊剤を含有する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

かかる結合剤または崩壊剤は、薬効成分と粘着剤の合計重量100重量部に対し、1~300重量部、好ましくは5~200重量部で用いられる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

本発明の錠剤は、例えば水溶性アズレンおよびL-グルタミンと結合剤または崩壊剤、とからなる混合物に粘着剤水溶液またはアルコール溶液、または粘着剤粉体と水またはアルコールを溶媒として用いて造粒し、乾燥して得られる造粒物を圧縮成形することにより製造されるかまたは上記により得られた造粒物にさらに結合剤、崩壊剤等の添加物を添加混合し得られた粉体を圧縮成形することにより製造される。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

粘着剤は、造粒性と可塑性のある膜状物を形成する性質を有することが望ましい。これにより圧縮成形性の欠如している薬効成分粉末造粒物の内部および表面に可塑性のある膜状物を形成し、圧縮成形性を向上させ錠剤化を可能にしたと言える。粘着剤は、5重量%水溶液の25における粘度が0.1~500 mPa·sであるものが好ましく、0.5~200 mPa·sであるものがより好ましく、1~100 mPa·sであるものが特に好ましい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	

(72)発明者 小林 利安
東京都品川区平塚 2 - 4 - 2 1 秋山錠剤株式会社内

(72)発明者 鈴木 嘉樹
東京都日野市東豊田 3 - 1 4 - 4

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB04 CC16 DD66A EE06A EE32A EE33A FF04 FF05 FF06
FF09 FF36 FF52
4C206 BA05 GA20 MA03 MA05 MA55 MA72 NA10 ZA68