

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5168712号
(P5168712)

(45) 発行日 平成25年3月27日(2013.3.27)

(24) 登録日 平成25年1月11日(2013.1.11)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 12 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-511837 (P2006-511837)
(86) (22) 出願日	平成17年4月1日(2005.4.1)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2005/006459
(87) 国際公開番号	W02005/094812
(87) 国際公開日	平成17年10月13日(2005.10.13)
審査請求日	平成20年3月31日(2008.3.31)
(31) 優先権主張番号	特願2004-108925 (P2004-108925)
(32) 優先日	平成16年4月1日(2004.4.1)
(33) 優先権主張国	日本国(JP)

(73) 特許権者	000000066
	味の素株式会社
	東京都中央区京橋1丁目15番1号
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084009
	弁理士 小川 信夫
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治
(74) 代理人	100114007
	弁理士 平山 孝二
(74) 代理人	100123766
	弁理士 松田 七重

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナテグリニド含有製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ナテグリニドを有効成分とする医薬組成物において、さらに有機酸または無機酸と、甘味料と、香料とを含有し、

有機酸がアスコルビン酸、クエン酸、無水クエン酸、酒石酸、フマル酸、リンゴ酸及びこれらの塩からなる群から選ばれ、無機酸がリン酸水素ナトリウム、又はリン酸水素カルシウムのいずれかであり、甘味料がサッカリンナトリウムであり、香料がL-メントール、又はペパーミントのいずれかであり、

ナテグリニドに対し、有機酸または無機酸を1~200重量%、甘味料を1~500重量%、香料を1~200重量%なる量で含む事を特徴とする前記医薬組成物。

【請求項2】

ナテグリニドを有効成分とする医薬組成物において、さらにクエン酸、甘味料及び香料を含有し、

甘味料がサッカリンナトリウムであり、香料がL-メントールであり、

ナテグリニドに対し、クエン酸を1~200重量%、甘味料を1~500重量%、香料を1~200重量%なる量で含む事を特徴とする前記医薬組成物。

【請求項3】

ナテグリニドを有効成分とする医薬組成物において、さらにリン酸水素ナトリウム、甘味料及び香料を含有し、

甘味料がサッカリンナトリウムであり、香料がL-メントールであり、

10

20

ナテグリニドに対し、リン酸水素ナトリウムを1～200重量%、甘味料を1～500重量%、香料を1～200重量%なる量で含む事を特徴とする前記医薬組成物。

【請求項4】

口腔内崩壊錠である請求項1～3いずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項5】

さらに、崩壊剤を含有する請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、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ばれる請求項5記載の医薬組成物

10

【請求項7】

ナテグリニドに対し、200重量%のクエン酸又は無水クエン酸を含有する医薬組成物。

【請求項8】

ナテグリニドに対し、200重量%クエン酸、100重量%のサッカリンナトリウム、5重量%のL-メントールと、900重量%のコーンスターチとを含有する医薬組成物。

【請求項9】

ナテグリニドに対し、200重量%のクエン酸、50重量%のサッカリンナトリウム、5重量%のL-メントールと、900重量%のエリスリトールとを含有する医薬組成物。

【請求項10】

20

ナテグリニドに対し、200重量%のクエン酸、200重量%のサッカリンナトリウム、15重量%のL-メントールと、450重量%のコーンスターチとを含有する医薬組成物。

【請求項11】

ナテグリニドに対し、200重量%のクエン酸、100重量%のサッカリンナトリウム、10重量%のL-メントールと、100重量%のコーンスターチとを含有する医薬組成物。

【請求項12】

ナテグリニドに対し、100重量%のクエン酸、100重量%のサッカリンナトリウム、10重量%のL-メントールと、200重量%のエリスリトールとを含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、糖尿病薬として有用なナテグリニドの製剤、さらに詳しくはナテグリニドの口腔内崩壊錠に関する。

ナテグリニド〔化合物名：N-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル)-D-フェニルアラニン〕は経口投与により優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている(特許文献1)。

ナテグリニド原薬は非常に強い苦味を有するため、経口剤として用いる場合、錠剤の表面をコートするなどして苦味をマスキングさせる必要があった。一方、医薬品を患者の視点で考えた場合、摂取の容易性が求められている。ナテグリニドは、食後の高血糖を改善するという優れた薬ではあるが、その為に食前の投与が必要であった。しかしながら、これまでの製剤では投与時、薬剤と同時に水の摂取が必要であり、摂取時に水を必要としない製剤が求められていた。

40

一方、近年経口用の製剤において、服用時に水を必要としない経口用製剤が開発されている。これらの中で、口腔内で薬剤が崩壊しその後消化管において吸収される口腔内(速)崩壊錠と呼ばれる製剤が知られている。

ところで、ナテグリニド原薬は上記の様に非常に強い苦味を有するため、通常的手法で口腔内崩壊錠を製造した場合、服用時に口腔内で苦味を有する為、服用者に不快感を与え実用上問題であった。これまでナテグリニドを含有する製剤に関する発明が知られているが苦味を低減させた口腔内崩壊錠に関するものは知られていなかった。(特許文献2～6)

50

【 0 0 0 2 】

【特許文献 1】特公平 4 - 1 5 2 2 1 号公報

【特許文献 2】W O 9 8 / 2 2 1 0 5

【特許文献 3】W O 0 1 / 2 1 1 5 9

【特許文献 4】W O 0 1 / 4 7 5 5 7

【特許文献 5】W O 0 2 / 3 4 2 5 4

【特許文献 6】W O 0 2 / 4 0 0 1 0

【発明の開示】

【 0 0 0 3 】

本発明の目的は、ナテグリニドを有効成分として含有する医薬組成物において、苦味を感じさせない製剤を提供する事である。 10

上記課題を解決するために鋭意検討した結果、ナテグリニド及び、有機酸または無機酸、甘味料、並びに香料の少なくともいずれか一つを含有する事により、口腔内で崩壊しても苦味が低減した製剤を提供する事が可能である事を見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明はナテグリニドを有効成分とする医薬組成物において、さらに有機酸または無機酸、甘味料及び香料からなる群から選ばれる少なくとも一つを含有する事を特徴とする組成物である。この場合、有機酸がアスコルビン酸、クエン酸、無水クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸及びリンゴ酸からなる群から選ばれ、無機酸がリン酸水素ナトリウム又はリン酸水素カルシウムであり、甘味料がサッカリンナトリウム又はアスパル 20
 テームであり、香料が L - メントール又はペパーミントであることが望ましく、さらには有機酸がクエン酸であり、無機酸がリン酸水素ナトリウムであり、甘味料がサッカリンナトリウムであり、香料が L - メントールであることが好ましい。

また、本発明はナテグリニドを有効成分とする医薬組成物において、さらに有機酸または無機酸、甘味料、及び香料を含有する組成物である。この場合、有機酸がアスコルビン酸、クエン酸、無水クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸又はリンゴ酸であり、無機酸がリン酸水素ナトリウム又はリン酸水素カルシウムであり、甘味料がサッカリンナトリウム又はアスパル 30
 テームであり、香料が L - メントール又はペパーミントであることが望ましく、さらには有機酸または無機酸が有機酸のクエン酸であるか無機酸のリン酸水素ナトリウムであり、甘味料がサッカリンナトリウムであり、香料が L - メントールであると好ましい。

また、上記の組成物は、口腔内崩壊錠、もしくは苦味が低減している口腔内崩壊錠である医薬組成物であるのが好ましい。

本発明により、糖尿病薬であるナテグリニドを含有する製剤において、口腔内で崩壊させても苦味を感じさせない製剤の提供が可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 4 】

本発明の医薬組成物に含まれるナテグリニドは、特公平 4 - 1 5 2 2 1 号公報に記載の方法等にしがって合成することができる。その用いる結晶形は特に限定されないが、特許第 2 5 0 8 9 4 9 号公報に記載の H 型、もしくは B 型が好ましく、特に H 型が安定性の 40
 観点で特に好ましい。

本発明の医薬組成物に含まれる有機酸とは、有機化合物で酸の性質を持つものを言い、これらは塩の形態、例えばナトリウム及びカリウム等のアルカリ金属、カルシウム及びマグネシウム等のアルカリ土類金属、又はトリエタノールアミン等のアミン類との塩の形態でも構わない。具体的には、アスコルビン酸、クエン酸、無水クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、リンゴ酸及びこれらのナトリウム塩及びカリウム塩等が挙げられる。酸の形態であるのが好ましく、アスコルビン酸、クエン酸、無水クエン酸、酒石酸及びリンゴ酸がより好ましく、特にクエン酸が苦味低減の観点で特に好ましい。

本発明の医薬組成物に含まれる無機酸とは、炭素原子を含まない酸を言い、これらは塩の形態、例えばナトリウム及びカリウム等のアルカリ金属、カルシウム及びマグネシウム 50

等のアルカリ土類金属、又はトリエタノールアミン等のアミン類との塩の形態でも構わない。具体的には、リン酸、炭酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。塩の形態であるのが好ましく、リン酸水素ナトリウム及びリン酸水素カルシウムがより好ましく、特にリン酸水素ナトリウムが苦味低減の観点で特に好ましい。

本発明の医薬組成物に含まれる甘味料とは、医薬品または食品に甘味をつけさせるために用いる添加物または調味料を言い、具体的には糖類、糖アルコール類、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム等が挙げられ、サッカリンナトリウム及びアスパルテームが好ましく、特にサッカリンナトリウムが苦味低減の観点で特に好ましい。

本発明の医薬組成物に含まれる香料とは、医薬品、食品または化粧品などに芳香をそえるために加える物質を言い、具体的にはL-メントール、ペパーミントパウダー、メロン、柑橘類、ベリー類、パイナップル、バニラ、コーヒー、コーラ、サイダー、ヨーグルト、ミルク、シナモンが挙げられ、L-メントール及びペパーミントパウダーが好ましく、特にL-メントールが苦味低減の観点で特に好ましい。

特に、クエン酸とサッカリンナトリウムとL-メントールとを含有するのが好ましい。

【0005】

本発明の医薬組成物の剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、などが挙げられるが、好ましいものとして顆粒剤、細粒剤、錠剤が挙げられる。本発明の医薬組成物は錠剤の形態であるのが好ましく、一錠当たりのナテグリニドの含有量が30mg以上であるのが好ましい。

本発明の医薬組成物の製剤化には、その他の配合成分として、通常の経口製剤に用いられる添加剤を使用することができ、特に限定されないが、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤等を適宜配合することができる。本発明の医薬組成物が口腔内崩壊錠の形態である場合、口腔内で錠剤を速やかに崩壊させるために、崩壊剤をさらに添加することが好ましい。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（乾燥品を定量するとき、ヒドロキシプロピル基を5.0~16.0%含む。日本薬局方第13改正D-885~D-888参照）、部分アルファー化デンプン等が挙げられ、特にカルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドンが好ましい。

崩壊剤の添加量は、ナテグリニドに対して、好ましくは1重量%~1000重量%であり、より好ましくは5重量%~1000重量%部であり、さらに好ましくは10重量%~400重量%である。

本発明の医薬組成物を製造する際のナテグリニドに対する他の添加剤の量は本発明の目的を達成できれば特に限定されないが、例えばナテグリニドに対して、それぞれの添加量は、有機酸で0.01~2000重量%、無機酸で0.01~4500重量%、甘味料で0.01~45000重量%、香料で0.001~200重量%で、好ましくは有機酸で0.1~500重量%、無機酸で0.1~500重量%、甘味料で0.1~500重量%、香料で0.01~50重量%である。さらに好ましくは有機酸で1~200重量%、無機酸で1~200重量%、甘味料で1~100重量%、香料で1~15重量%である。これらの添加物の添加量の総量は、0.001~50000重量%で、好ましくは0.01~5000重量%で、さらに好ましくは、0.1~1000重量%で、より好ましくは1~500重量%である。

特に、ナテグリニドに対して、クエン酸を100~200重量%、サッカリンナトリウムを0.01~200重量%、L-メントールを5~15重量%含有する医薬組成物が好ましい。

上記、組成物を製造する事により、苦味の低減したナテグリニド含有の医薬組成物を提供することができる。本発明の医薬組成物は、現行ナテグリニド錠剤との*in vitro*評価における生物学同等性を確保することが可能となる。

【0006】

本発明の医薬組成物の製造方法としては、薬物と添加物との単純な混合したものを打錠することで製造可能であり、打錠前の粉体は乾式造粒法、湿式造粒法、流動層造粒法を用いることができる。

10

20

30

40

50

一方、上記組成物を用いて苦味の低減した口腔内崩壊錠を製造するには、通常の手法を用いる事により製造する事ができるが、例えば組成物の混合物または造粒物を低圧で、例えば 50 N/m^2 以下で打錠する方法等を用いる事ができる。具体的には、組成物を適当な混合機で混合した後、低圧打錠して製造する事もできるし、乾式造粒法(圧偏造粒法等)または湿式造粒法(流動層造粒法、攪拌造粒法等)など通常の造粒方法により造粒物を調製し低圧打錠して製造することができる。

これらの方法で製造する口腔内崩壊錠は、これまでの製剤と比べ水を必要としないで摂取でき、かつ口腔内で崩壊しても苦味が低減する製剤となる。該口腔内崩壊錠は、その硬度は 50 N/m^2 以下であるのが好ましく、さらに $20\sim 30\text{ N/m}^2$ であるのが好ましい。口腔内で、唾液により速やかに崩壊し、そのまま唾液とともに嚥下可能な製剤である。本発明の製剤は60秒以内に崩壊し得る。

10

【実施例】**【0007】**

次に、実施例、比較例により本発明を更に詳細に述べる。

(実施例1～21)

表1に記載の化合物並びに重量の配合比をミルサー(岩谷産業、ミルサーIMF700G)に添加し、2分間混合して混合粉体を得た。

(比較例1～2)

表1に記載の化合物並びに重量の配合比をミルサー(岩谷産業、ミルサーIMF700G)に添加し、2分間混合して混合粉体を得た。

20

【0008】

【表1】

		実施例											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
有機酸	ナテグリニド	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	クエン酸	4											
	無水クエン酸		4										
	アスコルビン酸			3.3									
	コハク酸				0.3								
	酒石酸					2.3							
	フマル酸						0.3						
	リンゴ酸							3					
無機酸	リン酸水素ナトリウム								4				
	リン酸水素カルシウム									4			
甘味料	サッカリンナトリウム										4		
	アスパルテーム											0.6	
香料	レームントール												4
	ペパーミントパウダー												
その他	エリスリトール												
	コーンスターチ	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

		実施例										比較例	
		13	14	15	16	17	18	19	20	21	1	2	
有機酸	ナテグリニド	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	クエン酸		4	4	4	4	2	2	4	2			
	無水クエン酸												
	アスコルビン酸												
	コハク酸												
	酒石酸												
	フマル酸												
	リンゴ酸												
無機酸	リン酸水素ナトリウム												
	リン酸水素カルシウム												
甘味料	サッカリンナトリウム		2	1	4	4	2	2	2	2			
	アスパルテーム												
香料	レームントール		0.1	0.1	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2			
	ペパーミントパウダー	4											
その他	エリスリトール			18						4		18	
	コーンスターチ	18	18		9		2	4	2		18		

【0009】

(実施例22)

上記実施例1～21および比較例1～2で得た混合粉体について官能評価による味評価を実施した。評価は5段階で行った。表2に評価基準を、表3に味評価結果を示す

【0010】

【表2】

段階	苦味	後味の有無	後味
5	まったく苦くない	まったくなし	好ましい
3	少し苦い	ややある	どちらともいえない
1	苦い、または苦味が強くなった。	ある	不快

【0011】

【表 3】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
苦味	5	5	5	2	5	4
後味有	3	3	3	3	3	3
後味	1	1	1	1	1	1
計	9	9	9	6	9	8
	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
苦味	5	5	5	3	2	5
後味有	3	3	3	1	3	1
後味	1	1	1	3	1	3
計	9	9	9	7	6	9
	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18
苦味	4	5	5	5	4	5
後味有	1	1	2	3	2	1
後味	1	4	3	3	2	2
計	6	10	10	11	8	8
	実施例 19	実施例 20	実施例 21	比較例 1	比較例 2	
苦味	5	5	5	1	1	
後味有	2	3	2	3	3	
後味	2	3	3	1	1	
計	8	11	10	5	5	

10

20

【 0 0 1 2 】

表 3 から分かるように、有機酸、無機酸、甘味料および香料の少なくとも 1 つ添加することにより、苦味を低減することができた。

さらにこれらを組み合わせることにより、苦味低減だけでなく後味も改善することが認められた。

【 0 0 1 3 】

(実施例 2 2 ~ 2 4)

表 4 の造粒部に記載の化合物並びに配合比 (重量) で、精製水を適量添加して攪拌造粒機 (ダルトン、パワーニーダー PK150) により造粒した後、流動層乾燥機 (フロイント産業、FLO-1 型) で乾燥させた。篩目開き 1mm で強制篩過した後、同じく表 4 における後添加部分に記載の化合物を袋混合し、打錠用顆粒を調製する。得られた打錠用顆粒を打錠機 (畑鉄工所、HTAP38LII、7.5mm) により低圧 (20~30 N/m²) 打錠することにより口腔内崩壊錠を得た。

30

【 0 0 1 4 】

【表 4】

		実施例 2 2	実施例 2 3	実施例 2 4
造粒部	ナテグリニド	30	30	30
	無水クエン酸	30	30	30
	サッカリンナトリウム	30	30	30
	L-メントール	3	3	3
後添	D-マンニトール	30	30	30
	結晶性セルロース	30	30	30
添加	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
	カルメロース	45		
	カルボキシメチルスターチナトリウム		22	
	クロスポビドン			13

40

【 0 0 1 5 】

50

上記実施例で得た口腔内崩壊錠について表2に記載した評価基準による味評価及び口腔内崩壊時間測定を実施した。味評価は5段階で行った。口腔内崩壊時間測定は、本錠剤を口腔内に入れた時の崩壊時間を測定した。評価結果を表5に示す。表5から分かるように、有機酸（または無機酸）、甘味料および香料を混合粉体と同じ配合比で添加し、かつ崩壊剤を添加した口腔内崩壊錠は、混合粉体と同様の苦味低減効果を有すると共に、口腔内崩壊時間も60秒以内と速い崩壊特性が認められた。

【0016】

【表5】

	実施例22	実施例23	実施例24
苦味	5	5	5
後味有無	3	3	3
後味	3	2	3
計	11	10	11
口腔内崩壊時間	50秒	51秒	33秒

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/46	(2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

(72)発明者 鈴木 邦和
 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

(72)発明者 涌井 渉
 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

(72)発明者 矢吹 昭
 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

審査官 三輪 繁

(56)参考文献 国際公開第98/022105(WO, A1)
 特表2003-509457(JP, A)
 特表2003-518496(JP, A)
 国際公開第01/047557(WO, A1)
 国際公開第02/034254(WO, A1)
 国際公開第02/040010(WO, A1)
 特開2002-179558(JP, A)
 特表2006-514660(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A61K 31/198
 A61K 9/00 - 9/72
 A61K 47/00 - 47/48
 CApIus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
 JSTPIus/JMEDPIus/JST7580(JDreamII)