

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4454791号  
(P4454791)

(45) 発行日 平成22年4月21日(2010.4.21)

(24) 登録日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 9/50	(2006.01)	A 6 1 K 9/50
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 18 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-139587 (P2000-139587)	(73) 特許権者	000002934
(22) 出願日	平成12年5月12日(2000.5.12)		武田薬品工業株式会社
(62) 分割の表示	特願平11-135177の分割		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
原出願日	平成11年5月17日(1999.5.17)	(74) 代理人	100106323
(65) 公開番号	特開2000-302681 (P2000-302681A)		弁理士 関口 陽
(43) 公開日	平成12年10月31日(2000.10.31)	(74) 代理人	100114041
審査請求日	平成18年2月20日(2006.2.20)		弁理士 高橋 秀一
(31) 優先権主張番号	特願平10-135472	(72) 発明者	清水 寿弘
(32) 優先日	平成10年5月18日(1998.5.18)		兵庫県伊丹市北野6丁目5番1-608号
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	盛本 修司
(31) 優先権主張番号	特願平10-219266		大阪府吹田市千里山松が丘1番25号
(32) 優先日	平成10年8月3日(1998.8.3)	(72) 発明者	田畑 哲朗
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		大阪府吹田市山田西2丁目9 A1-413号
(31) 優先権主張番号	特願平10-222151		
(32) 優先日	平成10年8月5日(1998.8.5)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

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を25重量%以上および塩基性無機塩を含有する組成物が、水系腸溶性高分子基剤および徐放性基剤を含有する腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径400μm以下である細粒。

【請求項2】

平均粒径が300~400μmである請求項1記載の細粒。

【請求項3】

細粒の粒径が、実質的に425μm以下である請求項1記載の細粒。

【請求項4】

細粒の粒径が、実質的に400μm以下である請求項1記載の細粒。

【請求項5】

ベンズイミダゾール系化合物がランソプラゾールである請求項1記載の細粒。

【請求項6】

塩基性無機塩が、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩である請求項1記載の細粒。

【請求項7】

組成物が、塩基性無機塩およびベンズイミダゾール系化合物で被覆された、結晶セルロースおよび乳糖を含む核を含有する請求項1記載の細粒。

【請求項8】

10

20

核が乳糖を50重量%以上含有する請求項7記載の細粒。

【請求項9】

組成物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を25～40重量%含有する請求項1記載の細粒。

【請求項10】

流動造粒法により形成される請求項1記載の細粒。

【請求項11】

水系腸溶性高分子基剤がメタアクリル酸共重合体である請求項1記載の細粒。

【請求項12】

徐放性基剤がメタアクリル酸共重合体である請求項1記載の細粒。

10

【請求項13】

徐放性基剤が、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して5～15重量%である請求項1記載の細粒。

【請求項14】

腸溶性被覆層が、細粒100重量%に対して50～70重量%である請求項1記載の細粒。

【請求項15】

さらに、水溶性糖アルコールで被覆された請求項1記載の細粒。

【請求項16】

水溶性糖アルコールがマンニトールである請求項15記載の細粒。

20

【請求項17】

請求項1記載の細粒を含有することを特徴とする口腔内崩壊錠。

【請求項18】

口腔内崩壊錠を製造するための請求項1記載の細粒の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、口腔内で水なしでも速い崩壊性を有する口腔内崩壊性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

30

錠剤をはじめとする医薬固形製剤は、経口投与により消化管内で崩壊、溶解して医薬成分を吸収せしめることを目的とし、口腔内での速い崩壊性や溶解性を通常示さない。

特表平6-502194号公報(USP 5,464,632)には、賦形剤混合物が、口中で60秒より短い時間で崩壊する急速崩壊性多粒子状錠剤で、有効物質が被覆された微結晶または被覆もしくは非被覆の微粒子の形状で存在することを特徴とする急速崩壊性多粒子状錠剤が開示されている。しかし、該公報には、具体的な有効成分として塩基性無機塩を配合した酸に不安定な医薬成分の開示も、賦形剤混合物における有効成分の重量分率の開示も、被覆された粒子の大きさについての開示もない。

一方、特開平5-92918号公報には、細粒状の核を、水溶性高分子と共に少なくとも1種の生理活性物質で被覆して得られる、粒子径が実質的に500μm以下の有核散剤が開示されている。しかし、該公報には、塩基性無機塩を配合した酸に不安定な医薬成分の開示も、被覆して得られる粒子における生理活性物質の重量分率の開示も、被覆された粒子の大きさについての開示もない。

40

特開昭63-301816号公報(USP 5,026,560)には、主薬と低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとを配合した粉状散布剤で被覆された有核顆粒が開示されている。しかし、該公報には、口腔内崩壊錠についての開示はない。

ヨーロッパ特許公開公報EP-0452862Aには、少なくとも50重量%のマイクロクリスタリンセルロースからなり、平均粒子径が100～1000μmの不活性な球状の核を、結合剤の水溶液を用いて、活性成分を含む粉体でコーティングし、コーティング剤の水溶液または水分散液を噴霧して得られる球状の顆粒剤が開示されている。しかし、該

50

方法により得られる顆粒剤は、その粒子径の大部分が500 μm以上と大きい。

【0003】

また、特開平1-268627号公報、特開平1-268628号公報および特開平8-27033号公報には、エリスリトールを用いる医薬組成物が開示されているが、口腔内で速い崩壊性を有する固形医薬製剤についての開示はない。

特開平9-48726には、薬物および加湿により成形可能に湿潤しかつ成形後の乾燥により該形状を維持する物質を含有する口腔内速崩壊性製剤が開示され、このような物質として、糖類、糖アルコール、水溶性高分子物質が例示されている。

特開平5-271054には、薬効成分と糖類とを含有する口腔内速溶解型錠剤の製造法が開示されている。

特開平9-71523には、薬物、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および滑沢剤を含有し、口腔内で崩壊性の速い錠剤が開示されている。

しかし、これらの公報には具体的な有効成分として、塩基性無機塩を配合した酸に不安定な医薬成分の記載も、組成成分に対しての重量分率の記載も、細粒被覆粒子の大きさについての記載もない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

人口の高齢化・生活環境の変化に伴い、錠剤の特徴である取り扱いの便利さを保ちつつも、容易に服用することができ、また水なしで手軽に何時、何処でも随時服用することのできる口腔内崩壊型固形製剤の開発が要望されている。

粒子径が大きい従来の顆粒は、調剤の際の操作性が劣るだけでなく、錠剤やカプセル剤に配合する際に顆粒の添加量のバラツキが大きい。また、粒子径が大きい顆粒(平均粒径400 μm以上の粒子サイズ)は口中でザラツキ感を与えるため、特に、口腔内崩壊錠として用いる場合には、それに含有させる細粒の平均粒径を約400 μm以下、好ましくは約350 μm以下にする必要がある。

固形医薬製剤は、徐放性を賦与するため、苦みをマスキングするため、または腸溶性を賦与するため等多くの理由で、顆粒(または細粒)にすることが望まれている。特に、腸溶性を賦与するために医薬等の有効成分を腸溶性被覆を行う顆粒・細粒の場合は、胃酸による溶解を防ぐための(即ち、耐酸)腸溶性被覆が必要である。腸溶性被覆される前の粒子(生理活性物質の結晶のみの場合や、造粒法により製造される顆粒の場合も含む)の表面全体を腸溶性被覆で覆う必要がある。即ち、ある程度以上の均一な厚さ(少なくとも20 μm以上)の被覆層が必要であり、一部でも薄く弱い被覆層部分があることは、耐酸性が低下するため好ましくない。従って、腸溶性被覆される前の粒子は、できる限り凹凸の少ない滑らかな表面で、かつ、孔が少ない重質な球形状で、均一な大きさであることが要求される。

【0005】

従って、少なくとも20 μm以上の厚さの皮膜を粒子全体に覆うように被覆を行い、かつ、その腸溶性被覆される粒子が、酸に不安定な生理活性物質を安定化するために塩基性無機塩を配合したものである場合、また、粒子強度の確保のための結合剤および/または崩壊性(溶出性)の確保のための崩壊剤等を含む場合には、腸溶性被覆細粒を平均粒径400 μm程度以下にすることは、非常に困難であった。さらには、酸に不安定な生理活性物質の含量を増加する場合、塩基性無機塩や、結合剤または崩壊剤等の賦形剤の配合量も多くする必要があるのであるために、該生理活性物質を高含量で含有する、腸溶性被覆された小さな細粒を製造することは非常に困難であった。

従って、生理活性物質、例えば塩基性無機塩を配合した酸に不安定な生理活性物質を含有する組成物に腸溶性被覆層で被覆され、かつ口中でザラツキ感や違和感を感じさせないレベルの粒子径を有する細粒、さらには、該生理活性物質の含有量、即ち、医薬等の有効成分が多量に含まれている細粒の開発、腸溶性(耐酸性)の機能を保持させながら、かつ、口腔内崩壊錠としての機能(速崩壊性および硬度)を損なわない細粒の開発、および、このような細粒を含有する優れた口腔内崩壊性および溶解性を示すと共に、製剤工程、流通

10

20

30

40

50

過程において損傷することのない適度な強度（硬度）を有する速崩壊型の口腔内崩壊性製剤の開発が望まれている。

また、特に、酸に不安定な生理活性物質の場合、その安定化のために、塩基性無機塩等を配合し、さらには腸溶性などの皮膜層で被覆させることが必要である。従って、その場合、高濃度で高含量であるにもかかわらず、小さな腸溶性細粒にすることは重要な課題であった。

【0006】

【発明が解決するための手段】

即ち、本発明は、

- (1) 酸に不安定な生理活性物質を10重量%以上含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径400 $\mu$ m以下である細粒および添加剤を錠中に含有することを特徴とする口腔内崩壊錠； 10
- (2) 細粒の平均粒径が300~400 $\mu$ mである前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (3) 細粒中に塩基性無機塩を含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (4) 添加剤が水溶性糖アルコールを含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (5) 腸溶性被覆層で被覆された細粒が、さらに水溶性糖アルコールを含有する被覆層で被覆されている前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (6) 添加剤が(i)結晶セルロースおよび/または(ii)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する前記(4)記載の口腔内崩壊錠；
- (7) 細粒の粒径が、実質的に425 $\mu$ m以下である前記(1)記載の口腔内崩壊錠； 20
- (8) 細粒の粒径が、実質的に400 $\mu$ m以下である前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (9) 酸に不安定な生理活性物質がベンズイミダゾール系化合物またはその塩である前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (10) ベンズイミダゾール系化合物がランソプラゾールである前記(9)記載の口腔内崩壊錠；
- (11) 塩基性無機塩が、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩である前記(3)記載の口腔内崩壊錠；
- (12) 組成物が、塩基性無機塩およびベンズイミダゾール系化合物で被覆された、結晶セルロースおよび乳糖を含む核を含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (13) 核が乳糖を50重量%以上含有する前記(12)記載の口腔内崩壊錠； 30
- (14) 核が結晶セルロースを40~50重量%および乳糖を50~60重量%含有する前記(12)記載の口腔内崩壊錠；
- (15) 組成物が酸に不安定な生理活性物質を20重量%以上含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (16) 組成物が酸に不安定な生理活性物質を20~50重量%含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (17) 細粒が流動造粒法により形成される前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (18) 腸溶性被覆層が水系腸溶性高分子基剤を含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (19) 水系腸溶性高分子基剤がメタアクリル酸共重合体である前記(18)記載の口腔内崩壊錠； 40
- (20) 腸溶性被覆層がさらに徐放性基剤を含有する前記(18)記載の口腔内崩壊錠；
- (21) 徐放性基剤がメタアクリル酸共重合体である前記(20)記載の口腔内崩壊錠；
- (22) 徐放性基剤が、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して5~15重量%である前記(20)記載の口腔内崩壊錠；
- (23) 水溶性糖アルコールがエリスリトールである前記(4)記載の口腔内崩壊錠；
- (24) 水溶性糖アルコールがマンニトールである前記(4)記載の口腔内崩壊錠；
- (25) 水溶性糖アルコールを、口腔内崩壊錠の細粒以外の成分100重量%に対して5~97重量%含有してなる前記(4)記載の口腔内崩壊錠；
- (26) 結晶セルロースを、口腔内崩壊錠の細粒以外の成分100重量%に対して3~5 50

- 0重量%含有してなる前記(4)記載の口腔内崩壊錠；
- (27)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基の含量が7.0~9.9重量%である前記(6)記載の口腔内崩壊錠；
- (28)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基の含量が5.0~7.0重量%である前記(6)記載の口腔内崩壊錠；
- (29)さらにクロスロピドン含有する前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (30)口腔内崩壊時間が1分以内である前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (31)錠剤の内部に滑沢剤を含まない前記(1)記載の口腔内崩壊錠；
- (32)酸に不安定な生理活性物質を25重量%以上および塩基性無機塩を含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径400 $\mu$ m以下である細粒；
- (33)平均粒径が300~400 $\mu$ mである前記(32)記載の細粒；
- (34)細粒の粒径が、実質的に425 $\mu$ m以下である前記(32)記載の細粒；
- (35)細粒の粒径が、実質的に400 $\mu$ m以下である前記(32)記載の細粒；
- (36)酸に不安定な生理活性物質がベンズイミダゾール系化合物またはその塩である前記(32)記載の細粒；
- (37)ベンズイミダゾール系化合物がランソプラゾールである前記(36)記載の細粒；
- (38)塩基性無機塩が、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩である前記(32)記載の細粒；
- (39)組成物が、塩基性無機塩およびベンズイミダゾール系化合物で被覆された、結晶セルロースおよび乳糖を含む核を含有する前記(32)記載の細粒；
- (40)核が乳糖を50重量%以上含有する前記(39)記載の細粒；
- (41)組成物が酸に不安定な生理活性物質を25~40重量%含有する前記(32)記載の細粒；
- (42)流動造粒法により形成される前記(32)記載の細粒；
- (43)腸溶性被覆層が水系腸溶性高分子基剤を含有する前記(32)記載の細粒；
- (44)水系腸溶性高分子基剤がメタアクリル酸共重合体である前記(43)記載の細粒；
- (45)腸溶性被覆層がさらに徐放性基剤を含有する前記(43)記載の細粒；
- (46)徐放性基剤がメタアクリル酸共重合体である前記(45)記載の細粒；
- (47)徐放性基剤が、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して5~15重量%である前記(45)記載の細粒；
- (48)腸溶性被覆層が、細粒100重量%に対して50~70重量%である前記(32)記載の細粒；および
- (49)前記(32)記載の細粒を含有することを特徴とする錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、発泡剤または懸濁化剤等に関する。

#### 【0007】

本明細書において「被覆」とは、被覆される対象(例、核)の表面全体を被覆する場合に限らず、部分的に被覆する場合、あるいは吸着または吸収されている場合も含む意味に用いる。

「球状」とは、真球状に限らず、断面楕円状、なす形状、液滴状などの曲面を有する形状も含む意味に用いる。

「平均粒径」とは、特に断りのない限り、体積基準メジアン径(メジアン径：累積分布50%相当粒子径)を示す。その測定方法としては、例えばレーザー回折式粒度分布測定法が挙げられ、具体例として、レーザー回折式粒度分布測定装置HEROS RODOS(Sympatec社(ドイツ)製)を用いる方法が挙げられる。

本発明の「口腔内崩壊錠」は、1 酸に不安定な生理活性物質を10重量%以上含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径400 $\mu$ m以下である細粒および 2 添加剤を錠中に含有する。

本発明における「酸に不安定な生理活性物質を10重量%以上含有する組成物が腸溶性被

10

20

30

40

50

覆層で被覆された、平均粒径  $400 \mu\text{m}$  以下である細粒」は、口中でのザラツキ感や違和感を感じさせないために、その平均粒径は約  $400 \mu\text{m}$  以下である。好ましい平均粒径は、 $300 \sim 400 \mu\text{m}$  である。

該「細粒」の平均粒子径ではなく、最大の粒子の大きさを規定する場合には、粒径が実質的に  $425 \mu\text{m}$  以下、好ましくは実質的に  $400 \mu\text{m}$  以下である。好ましい範囲は、粒径が実質的に  $300 \sim 425 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは実質的に  $300 \sim 400 \mu\text{m}$  である。

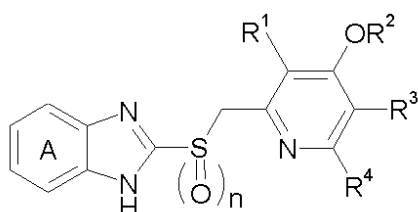
「粒径が実質的に  $425 \mu\text{m}$  以下である」および「粒径が実質的に  $400 \mu\text{m}$  以下である」の「実質的に」の意味は、不可避免的に混入する粒子である限り、それぞれ前記範囲を外れる粒子径の粒子を少量（約 5 重量% 以下）含んでいても良いことを意味する。

【0008】

「酸に不安定な生理活性物質」としては、酸性領域で不安定および/または酸により不活性となる化合物（特に医薬成分）が挙げられ、具体的には例えば、ビタミン系化合物（ビタミン  $B_{12}$ 、フルスルチアミン、葉酸、ビタミン A、ビタミン D など）、式 (I) で示される公知の抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物またはその塩などが挙げられる。

式 (I)

【化1】



(式中、A 環は置換されていてもよく、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、 $R^2$  はハロゲン、ヒドロキシ基または  $C_{1-4}$  アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基を、 $n$  は 0 または 1 をそれぞれ示す)

上記式 (I) において、A 環が置換されている場合の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基、置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、置換されていてもよい  $C_{2-16}$  アルケニル基、置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル -  $C_{1-4}$  アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル -  $C_{1-4}$  アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ -  $C_{1-7}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アシル基、カルバモイルオキシ基、ニトロ基、 $C_{2-6}$  アシルオキシ基、 $C_{6-12}$  アリール基、 $C_{6-12}$  アリールオキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基または  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基等が挙げられる。

前記「置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基」、「置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル基」および「置換されていてもよい  $C_{2-16}$  アルケニル基」の置換基としては、例えば (1) ハロゲン、(2) ニトロ、(3)  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アシル基等を 1 ~ 2 個置換基として有していてもよいアミノ基、(4) アミジノ基、(5) グアニジノ基、(6) カルバモイル基等が挙げられる。これら置換基の数は 1 ~ 3 個程度である。

前記「置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルコキシ基」の置換基としては、例えば (1) ハロゲン、(2) ニトロ、(3)  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アシル基等を 1 ~ 2 個置換基として有していてもよいアミノ基、(4) アミジノ基、(5) グアニジノ基等が挙げられる。置換基の数は 1 ~ 3 個程度である。

前記「 $C_{1-6}$  アシル基」としては、例えばホルミル基、アセチル、プロピオニルなどの  $C_{2-6}$  アルカノイル基等が挙げられる。前記「 $C_{1-4}$  アシル基」としては、例えばホルミル基、アセチル、プロピオニルなどの  $C_{2-4}$  アルカノイル基等が挙げられる。

前記「 $C_{2-6}$  アシルオキシ基」としては、例えばアセチルオキシなどの  $C_{2-6}$  アルカノイルオキシ基等が挙げられる。

前記「 $C_{6-12}$  アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチルなどが挙げられる。

前記「 $C_{6-12}$ アリアルオキシ基」としては、例えばフェノキシ、ナフチルオキシなどが挙げられる。

【0009】

$R^1$ 、 $R^3$ または $R^4$ で示されるアルキル基としては、例えば直鎖または分枝状 $C_{1-10}$ アルキル基が挙げられ、具体例としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。この中で直鎖または分枝状の $C_{1-6}$ アルキル基が好ましい。直鎖または分枝状の $C_{1-3}$ アルキル基が特に好ましい。

$R^1$ 、 $R^3$ または $R^4$ で示されるアルコキシ基としては、例えば $C_{1-10}$ アルコキシ基が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 $n$ -ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。この中で $C_{1-6}$ アルコキシ基が好ましい。 $C_{1-3}$ アルコキシ基が特に好ましい。

$R^2$ で示される「ハロゲン、ヒドロキシ基または $C_{1-4}$ アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基」の「 $C_{1-4}$ アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチルなどが挙げられる。

上記「 $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基」の「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが挙げられる。

また、 $R^2$ において、 $C_{1-4}$ アルキル基の有する置換基の数は1~3個が好ましい。

ベンズイミダゾール系化合物の塩としては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩等の生理学的に許容される塩基との塩が挙げられる。

【0010】

該「抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物またはその塩」は、例えば特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135881号公報、特開昭58-192880号公報、特開昭59-181277号公報、特開昭61-50978号公報、特開昭62-116576号公報、特開昭62-277322号公報、特開昭62-258320号公報、特開昭62-258316号公報、特開昭64-6270号公報、特開昭64-79177号公報、特開平5-59043号公報、特開昭62-111980号公報、特開平5-117268号公報、ヨーロッパ特許公開第166287号公報、ヨーロッパ特許公開第519365号公報などに記載の化合物またはその塩が挙げられる。

該「酸に不安定な生理活性物質」として好ましくは、ベンズイミダゾール系化合物またはその塩（例、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、ペルプラゾール、レミノプラゾール、TU-199など）、さらに好ましくはランソプラゾール、オメプラゾール等、特に好ましくはランソプラゾールである。

本発明において、組成物中の「酸に不安定な生理活性物質」の含有量は、例えば約10重量%以上、好ましくは約20重量%以上、さらに好ましくは約23重量%以上、特に好ましくは約25重量%以上である。なかでも20~50重量%が好ましい。

【0011】

上記「組成物」中、該生理活性物質を製剤中で安定化するために塩基性無機塩を配合させることが好ましい。

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムな

10

20

30

40

50

どが挙げられる。

該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。

該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト〔 $Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O$ 〕および水酸化アルミナ・マグネシウム〔 $2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O$ 〕、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。

該「塩基性無機塩」としてより好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

これらのマグネシウムおよびカルシウム等の塩基性無機塩は、その1%水溶液または懸濁液のpHが塩基性(pH7以上)を示すものであればよい。

該塩基性無機塩(好ましくは、マグネシウム、カルシウムの塩基性無機塩)は、1種または2種以上を組み合わせさせて配合させてもよく、その配合量は塩基性無機塩の種類により適宜選択すればよい。配合量として例えば、ベンズイミダゾール系化合物またはその塩に対し、約0.3~200重量%、好ましくは約1~100重量%、さらに好ましくは約10~50重量%、最も好ましくは約20~40重量%配合させるとよい。

#### 【0012】

該「組成物」は、水溶性高分子、後述の一般製剤の製造に用いられる結合剤、滑沢剤、賦形剤などを含有していてもよい。添加量は一般製剤の製造に用いられる量である。

「水溶性高分子」としては、エタノール可溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(以下、HPCと記載することがある)などのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなど〕、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下、HPMCと記載することがある)、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などのセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガムなど〕などが挙げられる。

水溶性高分子を使用する場合、エタノール可溶性の水溶性高分子とエタノール不溶性の水溶性高分子とを併用したり、粘度の異なる水溶性高分子を組み合わせることで、薬物(生理活性物質)の溶出性をコントロールできる。

#### 【0013】

本発明において、好ましい水溶性高分子としては、HPC、HPMC、メチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルアルコール、より好ましくは、HPC、HPMCなどのセルロース誘導体が挙げられる。

該HPCは、ヒドロキシプロポキシ基を、例えば、約53.4~77.5重量%、好ましくは約60~70重量%程度含有する。HPCの20における2重量%水溶液の粘度は、通常、約1~150000cps(センチポアズ)程度である。このようなHPCとしては、日局ヒドロキシプロピルセルロースなどが使用される(以下、HPCの粘度はいずれも20における2重量%水溶液の値である)。

該HPMCは、メトキシ基とヒドロキシプロポキシ基が結合した混合エーテルである。HPMCのメトキシ基の含有量は、例えば、約19~30重量%、ヒドロキシプロポキシ基の含有量は、例えば、約4~12重量%程度である。HPMCの20における2重量%水溶液の粘度は、通常、約1~40000センチストークス程度である。このようなHPMCとしては、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906および日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910などが使用される。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは一種又は二種以上混合して使用できる。

HPCおよび/またはHPMCなどの水溶性高分子の含量は、生理活性物質を含有する組

10

20

30

40

50



成物中のその生理活性物質の溶出性をコントロールでき、また高い含有量の生理活性物質を保持させるため、通常、約0.1～50重量%、好ましくは約1～30重量%である。

【0014】

上記「酸に不安定な生理活性物質を10重量%以上含有する組成物」を被覆する「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(以下、HP-55と記載する)、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit) L30D-55(商品名;レーム社製)、コリコートMAE30DP(商品名;BASF社製)、ポリキッドPA30(商品名;三洋化成社製)など〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックなどの水系腸溶性高分子基剤;メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットNE30D(商品名)、オイドラギットRL30D(商品名)、オイドラギットRS30D(商品名)など〕などの徐放性基剤;水溶性高分子;クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油などの可塑剤等が用いられる。これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。

10

水系腸溶性高分子基剤として好ましくは、メタアクリル酸共重合体である。

徐放性基剤として好ましくは、メタアクリル酸共重合体である。

徐放性基剤の使用量は、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して約5～30重量%、好ましくは約5～15重量%である。可塑剤の好ましい使用量は、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して5～30重量%である。

20

【0015】

本発明の「酸に不安定な生理活性物質を10重量%以上含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径400μm以下である細粒および添加剤を錠中に含有口腔内崩壊錠」の「添加剤」としては、一般製剤の製造に用いられるものであればよく、その添加量は一般製剤の製造に用いられる量である。

該「添加剤」としては、例えば水溶性糖アルコール、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などが用いられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤なども用いられる。

該「水溶性糖アルコール」は、糖アルコール1gを水に加え、20において5分ごとに強く30秒間振り混ぜて約30分以内に溶かす際に、必要な水の量が30ml未満である糖アルコールを意味する。

30

該「水溶性糖アルコール」としては、例えばソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールなどが挙げられ、これらは、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

該「水溶性糖アルコール」は、好ましくはマンニトール、キシリトール、エリスリトール、さらに好ましくはマンニトール、エリスリトール、特に好ましくはマンニトールが挙げられる。エリスリトールとしては、通常ぶどう糖を原料として酵母等による発酵により生産され、粒度が50メッシュ以下のものが用いられる。該エリスリトールは、市販品〔日研化学(株)等〕として入手することができる。

該「水溶性糖アルコール」は、十分な製剤強度および十分な口腔内崩壊性を得るために、細粒以外の成分100重量部に対して通常、約5～97重量部、好ましくは約10～90重量部用いられる。

40

マンニトールまたはエリスリトールの場合、口腔内崩壊錠の細粒以外の成分100重量部に対して通常、約5～90重量部、好ましくは約10～80重量部、さらに好ましくは約20～80重量部、最も好ましくは、約50～80重量部程度含有させるとよい。

【0016】

該「結晶セルロース」としては、セルロースを部分的に解重合して精製したものであればよい。また、微結晶セルロースと呼ばれているものも含まれる。該結晶セルロースとして具体的には例えば、セオラスKG801、アビセルPH101、アビセルPH102、アビセルPH301、アビセルPH302、アビセルRC-591(結晶セルロ

50

ース・カルメロースナトリウム)等が挙げられる。好ましくは高成形アビセルと呼ばれているセオラスKG 801が挙げられる。これら結晶セルロースは単独に使用してもよいが、二種以上併用することもできる。これら結晶セルロースは市販品〔旭化成(株)製〕として入手することができる。

該結晶セルロースは、口腔内崩壊錠の細粒以外の成分100重量部に対して約3~50重量部、好ましくは約5~40重量部、最も好ましくは、約5~20重量部程度配合すればよい。

#### 【0017】

該「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」とは、ヒドロキシプロピルセルロースにおけるヒドロキシプロポキシル基含量(以下、HPC基含量と略記することもある)が約5.0~9.9重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、なかでも、約5.0~7.0重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび約7.0~9.9重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を意味する。

HPC基含量が約7.0~9.9%である該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えばLH-22、LH-32およびこれらの混合物などが挙げられ、これらは市販品〔信越化学(株)〕として入手できる。また、自体公知の方法、例えば以下に述べる特公昭57-53100号公報に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することもできる。

HPC基含量が約5.0~7.0%である該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば後述の参考例に記載のLH-23、LH-33およびこれらの混合物などが挙げられ、これらは自体公知の方法、例えば以下に述べる特公昭57-53100号公報に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

#### 【0018】

まず、遊離アルカリを含むアルカリセルロースとプロピレンオキサイドとを反応させることにより、遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを得る。

具体的には、例えばウッドパルプ、コットンリーダーなどの原料パルプを約10~50%濃度の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬後、圧搾することにより、NaOH/セルロース比が約0.1~1.2(重量比)であるアルカリセルロースとし、次にこのアルカリセルロースとプロピレンオキサイドとを、約20~90で、約2~8時間攪拌反応させることにより、遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを得る。ここで、プロピレンオキサイドは、目的物である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基含量がそれぞれ5重量%以上7重量%未満(約5.0~7.0重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)、7重量%以上9.9重量%未満(約7.0~9.9重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)となるように使用される。

該遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、全アルカリ量を中和するのに要する酸の約5~80%を含む水または熱水中に分散させて、遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの一部を溶解させる。さらに、酸を追加してアルカリの残部を中和する。

中和後、常法にしたがって脱液、乾燥、粉碎の操作を行い、所望の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを得ることができる。

#### 【0019】

本発明で用いられる「ヒドロキシプロポキシル基含量が5.0~7.0重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」の粒子径は、例えば平均粒子径として、約5~60 $\mu\text{m}$ 、好ましくは約10~40 $\mu\text{m}$ である。

このような範囲のうち、粒子径の比較的大きいL-HPC(例えば平均粒子径が約26~40 $\mu\text{m}$ のL-HPC)を用いれば、崩壊性の優れた製剤を製造することができる。一方、粒子径の比較的小さいL-HPC(例えば平均粒子径が約10~25 $\mu\text{m}$ のL-HPC)を用いれば、製剤強度の優れた製剤を製造することができる。従って、L-HPCの粒子径は、目的とする製剤の特性に応じて適宜選択することができる。

HPC基含量が5.0～7.0重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、HPC基含量が7.0～9.9%の該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、十分な口腔内崩壊性および十分な製剤強度を得るために、口腔内崩壊錠の細粒以外の成分100重量部に対して通常、約3～50重量部、好ましくは約5～40重量部、さらに好ましくは5～20重量部用いられる。

#### 【0020】

該「結合剤」としては、例えば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、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。該結合剤として結晶セルロースを用いる場合、優れた口腔内崩壊性を保持したままで、製剤強度のさらに大きい固形製剤を得ることができる。

10

該「酸味剤」としては、例えばクエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

該「発泡剤」としては、例えば重曹などが挙げられる。

該「人口甘味料」としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリーなどが挙げられる。

該「滑沢剤」としては、例えばステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。

20

該「着色剤」としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素、ベンガラなどが挙げられる。

該「安定化剤」としては、前述の塩基性無機塩などが挙げられる。

該「賦形剤」としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタンなどが挙げられる。

#### 【0021】

該「崩壊剤」としては、製剤分野で慣用される崩壊剤を用いることができ、例えば、(1)クロスボピドン、(2)クロスカルメロースナトリウム(FMC-旭化成)、カルメロースカルシウム(五徳薬品)などスーパー崩壊剤と称される崩壊剤、(3)カルボキシメチルスターチナトリウム(例、松谷化学(株)製)、(4)低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例、信越化学(株)製)、(5)コーンスターチ等が挙げられる。特に好ましい崩壊剤としては、例えばクロスボピドンである。

30

該「クロスボピドン」としては、ポリビニルポリピロリドン(PVPP)、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エテニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL(BASF社製)、ポリプラスドンXL(ISP社製)、ポリプラスドンXL-10(ISP社製)、ポリプラスドンINF-10(ISP社製)などである。通常分子量は1,000,000を超えている。

これら崩壊剤は、単独使用のほかに、二種以上併用することもできる。例えばクロスボピドン単独、あるいはクロスボピドンと他の崩壊剤との併用が挙げられる。

40

このような崩壊剤は、口腔内崩壊錠の細粒以外の成分100重量部に対して、通常約1～15重量部、好ましくは約1～10重量部程度含有させて、より好ましくは約3～7重量部程度となるよう含有させる。

#### 【0022】

本発明における「細粒」は、隠蔽剤として、例えば、酸化チタン等を含含有していてもよい。

本発明の「口腔内崩壊錠」は、錠剤の直径を約5～20mm、好ましくは約7～15mm、さらに好ましくは約8～13mmにすると、服用の取り扱いが有利となる。

口腔内崩壊錠は、錠剤内部に滑沢剤を含まなくてもよい。

本発明の「口腔内崩壊錠」は、口腔内での速やかな崩壊性あるいは溶解性、および適度な

50

製剤強度を示す。

本発明の口腔内崩壊錠の口腔内崩壊時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で口腔内崩壊錠が完全に崩壊するまでの時間）は、1分以内、通常約50秒以下、好ましくは約40秒以下、さらに好ましくは約30秒以下である。

また、本発明の口腔内崩壊錠の強度（錠剤硬度計による測定値）は、通常約1～20kg、好ましくは約2～15kg、さらに好ましくは約3～8kgである。

#### 【0023】

上記細粒中、「酸に不安定な生理活性物質を25重量%以上および塩基性無機塩を含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径400μm以下である細粒」は新規細粒である。

該「細粒」の平均粒径は約400μm以下、好ましくは350μm以下である。好ましい平均粒径は、300～400μmである。該「細粒」の平均粒子径ではなく、最大の粒子の大きさを規定する場合には、粒径が実質的に425μm以下、好ましくは実質的に400μm以下である。好ましい範囲は、粒径が実質的に300～425μm、さらに好ましくは、実質的に300～400μmである。

本発明の細粒においては、水溶性高分子（例えば、HPC、HPMCなど）の粘度や含有量の異なる被膜（被覆層）を形成したり、エタノール可溶性の水溶性高分子（例えばHPC）とエタノール不溶性の水溶性高分子（例えばHPMC）との比率を調整して被膜を形成することにより、生理活性物質の溶出性をコントロールできる。また、溶解する液性に余り影響されることなく、生理活性物質の溶出性を適当にコントロールできる。

本発明の「細粒」を含有する医薬製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、発泡剤などの固形製剤、懸濁化剤などの液剤等が挙げられる。取り扱いの容易さ等の点からは、錠剤が好ましく、特に口腔内崩壊錠が好ましい。

本発明における「細粒」を、口腔内崩壊錠以外の錠剤として用いる場合は、該錠剤の直径を約5～10mm、好ましくは約5～8mm、また、カプセル剤として用いる場合は、服用の取り扱いが有利となるよう、大きさを2号カプセル以下にすることが好ましい。

#### 【0024】

本発明の口腔内崩壊錠および本発明の細粒を含有する医薬製剤は、服用時の爽快感を与えるため発泡成分を含んでいてもよい。また、発泡成分を配合した発泡剤としても、溶出性は細粒単独の場合と同様に精度よくコントロールすることができる。発泡成分には、安全性を損わない限り種々の化合物が使用でき、例えば、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）および炭酸アンモニウムなどが含まれる。これらの発泡成分は、単独で又二種以上使用できる。好ましい発泡成分には、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸アンモニウムなどが含まれる。発泡成分の割合は、発泡性を付与できる範囲で選択でき、例えば、細粒100重量部に対して約10～2500重量部、好ましくは約50～2000重量部（例えば、約75～1500重量部）、さらに好ましくは約100～1000重量部程度である。

#### 【0025】

該発泡剤においては、均一な水溶液または懸濁液を速やかに調製し、その分散状態を維持するためには、粒子径の小さな細粒粒子は有利である。しかし、粒子径があまりに小さくなると、製造工程において静電気により製造機器の壁に細粒が付着するなどの問題が生じ易くなる。

上記の細粒の比容は約3ml/g以下、好ましくは約2ml/g以下である。発泡剤組成物を投入して得られる懸濁液中での細粒の均一な分散状態を維持する場合、分散媒の比重（比容）に応じて比容は上記範囲から適宜選択すればよい。

#### 【0026】

本発明における「組成物」は、公知の造粒法により製造することができる。

「造粒法」としては、転動造粒法（例、遠心転動造粒法）、流動造粒法（例、転動流動層造粒、流動造粒等）、攪拌造粒法などが挙げられる。このうち、流動造粒法が好ましい。

10

20

30

40

50

特に好ましくは転動流動層造粒法である。

該転動造粒法の実例としては、例えばフロイント社製の「CF装置」などを用いる方法が挙げられる。該転動流動層造粒法の実例としては、例えば「スパイラフロー」、パウレック社製の「マルチプレックス」、不二パウダル社製の「ニューマルメ」などを用いる方法が挙げられる。混合液の噴霧方法は造粒装置の種類に応じて適当に選択でき、例えば、トップブレイ方式、ボトムスプレー方式、タンジェンシャルスプレー方式などのいずれであってもよい。このうち、タンジェンシャルスプレー方式が好ましい。

【0027】

本発明における「組成物」は、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核に、酸に不安定な生理活性物質を被覆して製造される。

例えば特開平5-092918号公報に記載の製造法（コーティング方法）などに記載の、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核に、酸に不安定な生理活性物質と、必要に応じ、塩基性無機塩、結合剤、滑沢剤、賦形剤、水溶性高分子など（以下、被覆層と略記することもある）とを被覆する方法が挙げられる。例えば、核に、酸に不安定な生理活性物質および塩基性無機塩を被覆し、結合剤、滑沢剤、賦形剤、水溶性高分子などを被覆する方法が挙げられる。

【0028】

該「核」の平均粒子径は、約250 $\mu$ m以下であればよく、約50~250 $\mu$ m、好ましくは約100~250 $\mu$ m、より好ましくは約100~200 $\mu$ mである。このような平均粒子径を有する核としては、50号(300 $\mu$ m)の篩を全通し、60号(250 $\mu$ m)の篩に残留する粒子が全体の約5w/w%以下であり、かつ282号(53 $\mu$ m)の篩を通過する粒子が全体の約10w/w%以下であるような粒子が含まれる。「核」の比容は約5ml/g以下、好ましくは約3ml/g以下である。

該「核」としては、例えば、(1)結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品、(2)結晶セルロースの約150~250 $\mu$ mの球形造粒品（旭化成（株）製、アビセルSP）、(3)乳糖（9部）とデンプン（1部）による約50~250 $\mu$ mの攪拌造粒品、(4)特開昭61-213201号公報に記載の微結晶セルロース球形顆粒を分級した約250 $\mu$ m以下の微粒、(5)スプレーリングや溶融造粒により球状に形成されたワックス類などの加工品、(6)オイル成分のゼラチンビーズ品などの加工品、(7)ケイ酸カルシウム、(8)デンプン、(9)キチン、セルロースおよびキトサンなどの多孔性粒子、(10)グラニュー糖、結晶乳糖、結晶セルロースまたは塩化ナトリウムなどのバルク品およびそれらの製剤加工品などが挙げられる。さらに、これらの核を、自体公知の粉碎方法あるいは造粒方法により製造し、篩過して所望の粒子径の粒子を調製してもよい。

【0029】

該「結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品」としては、例えば、(i)結晶セルロース（3部）と乳糖（7部）とによる約100~200 $\mu$ mの球形造粒品（例、ノンパレル105（70-140）（粒子径100~200 $\mu$ m）、フロイント社製）、(ii)結晶セルロース（3部）と乳糖（7部）とによる約150~250 $\mu$ mの球形造粒品（例、ノンパレルNP-7:3、フロイント社製）、(iii)結晶セルロース（4.5部）と乳糖（5.5部）とによる約100~200 $\mu$ mの球形造粒品（例、ノンパレル105T（70-140）（粒子径100~200 $\mu$ m）、フロイント社製）など、(iv)結晶セルロース（5部）と乳糖（5部）とによる約150~250 $\mu$ mの球形造粒品〔例、ノンパレルNP-5:5、フロイント社製）などが挙げられる。

適度の強度を保ちつつ溶解性にも優れた製剤を製造するためには、該「核」として、好ましくは結晶セルロースと乳糖による球形造粒品、より好ましくは結晶セルロースと乳糖による球形造粒品で乳糖を50重量%以上含有するものものが挙げられる。結晶セルロースを40~50重量%および乳糖を50~60重量%含有するものが好ましい。

本発明に用いられる核としては、結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品が好ましく、さらに好ましくは、結晶セルロース（4.5部）と乳糖（5.5部）とによる約100~200 $\mu$ mの球形造粒品である。

該「核」は、上述の医薬成分などの生理活性物質を含んでいてもよいが、該生理活性物質を含む被覆層により、その生理活性物質の放出性をコントロールできるので、核は生理活性物質を含んでいなくてもよい。

該「核」は、細粒状であってもよく、被覆のバラツキを小さくするためには、できる限り均一な球状であることが好ましい。

#### 【0030】

該「核」に対する「被覆層」の割合は、生理活性物質の溶出性および組成物の粒度を制御できる範囲で選択でき、例えば、核100重量部に対して、通常、約50～400重量部程度である。

「被覆層」は複数の層で形成されていてもよく、複数の被覆層の少なくとも1つの層が生理活性物質を含有していればよい。複数の被覆層を構成する、活性成分を有しない被覆層や下掛け用の被覆層、腸溶性被覆層など種々の被覆層の組み合わせは適宜選択されうる。核を被覆する場合、例えば、上述の生理活性物質および水溶性高分子を混合液として使用する。該混合液は、溶液でも分散液であってもよく、水またはエタノールなどの有機溶媒、またはこれらの混液を用いて調製できる。

混合液中の水溶性高分子の濃度は、核に対する生理活性物質の結合力を保持させるとともに、作業性を低下させない程度に混合液の粘度を維持させるため、生理活性物質および添加剤の割合により異なるが、通常、約0.1～50重量%、好ましくは約0.5～10重量%程度である。

#### 【0031】

被覆層が複数の層で形成される場合、水溶性高分子の配合割合や粘度のグレードを選定したり、生理活性物質や他の添加剤の割合が変化した混合液を用いて順次被覆し、各層の生理活性物質濃度を連続的にまたは段階的に変動させてもよい。その場合、被覆層全体が水溶性高分子を約0.1～50重量%含む限り、約0.1～50重量%の配合割合を外れた混合液で被覆してもよい。さらには、公知の方法により不活性な被膜を形成し、生理活性物質を含む各層の間を遮断するよう複数からなる被覆層としてもよい。

また、2種以上の配合性の悪い生理活性物質を配合する場合、それぞれの混合液を同時にまたは別々に使用して、核を被覆してもよい。

上記被覆物を乾燥した後、篩により粒度の揃った組成物が得られる。組成物の形状は、通常、核に対応しているため、略球形の組成物を得ることもできる。篩としては、例えば50号(300 $\mu$ m)の丸篩が使用でき、この50号の丸篩を通過するものを選別することにより、組成物が得られる。

#### 【0032】

本発明における「細粒」は、上記と同様の造粒法に従い、酸に不安定な生理活性物質の保護あるいは腸溶性の付与を目的として、組成物を腸溶性被覆層で被覆して製造される。必要に応じてさらに、水溶性糖アルコール(好ましくはマンニトール)で被覆されてもよい。水溶性糖アルコールで被覆した場合、細粒を含有する口腔内崩壊錠の強度が向上する。腸溶性被覆層としては、該生理活性物質を含む組成物の表面全体を、約20～70 $\mu$ m、好ましくは約30～50 $\mu$ mの厚みで覆う層であることが好ましい。従って、該組成物の粒径が小さければ小さいほど、腸溶性被覆層が細粒全体に占める重量%が大きくなる。本発明の細粒においては、腸溶性被覆層は細粒全体の約30～70重量%、好ましくは約50～70重量%である。

腸溶性被覆層は、複数の層(例、2～3層)で形成されていてもよい。例えば、組成物に、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層を被覆し、クエン酸トリエチルを含有する腸溶性被覆層を被覆し、さらに、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層を被覆する方法等が挙げられる。

#### 【0033】

本発明の「口腔内崩壊錠」は、製剤分野における慣用の方法により製造される。例えば、上記細粒および添加剤を混合し、成形し、さらに所望により乾燥する方法が挙げられる。具体的には、例えば細粒および添加剤、所望により水と混合し、成形し、さらに所望によ

10

20

30

40

50

り乾燥する方法が挙げられる。

「混合」は、一般に用いられる混合方法、例えば混合、練合、造粒などにより行われる。該「混合」は、例えばパーティクルグラニューラーV G 1 0（パウレック社製）、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機L A B - 1、F D - 3 S（パウレック社製）、V型混合機、タンブラー混合機などの装置を用いて行われる。

本発明の「口腔内崩壊錠」の製造法としては、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、酸に不安定な生理活性物質および塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子を含む被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層で被覆し、クエン酸トリエチルを含有する腸溶性被覆層で被覆し、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層で被覆し、さらにマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法等が挙げられる。

10

#### 【0034】

本発明の医薬製剤（特に、口腔内崩壊錠）が滑沢剤を内部に含まない場合の製造方法としては、特開昭56-14098号公報や特許公報第2681601などに記載の方法を用いることが好ましい。滑沢剤を内部に含まない場合には、医薬製剤（特に、口腔内崩壊錠）の硬度を増強させる効果がある。該滑沢剤としては、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、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。

本発明の細粒を含有する医薬製剤（例、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、発泡剤などの固形製剤、懸濁化剤などの液剤）は自体公知の方法を用いて調製できる。

20

本発明の細粒を含有する固形医薬製剤および本発明の口腔内崩壊錠は、湿式で打錠して製造することもできる。その製造方法としては、特開平5-271054号公報などに記載の方法を用いることが好ましい。加湿湿潤させた後、乾燥させて製造することもできる。その方法としては、特開平9-48726や特開平8-291051などに記載の方法を用いることが好ましい。即ち、打錠前あるいは打錠後に加湿し、その後乾燥させることにより硬度を増強させることが有効である。

#### 【0035】

「成形」は、例えば固形製剤が錠剤（特に、口腔内崩壊錠）である場合、単発錠剤機（菊水製作所製）、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）などを用い、0.5～3ton/cm<sup>2</sup>、好ましくは1～2ton/cm<sup>2</sup>の圧力で打錠することにより行われる。

30

「乾燥」は、例えば真空乾燥、流動層乾燥など製剤一般の乾燥に用いられる何れの方法によってもよい。

#### 【0036】

本発明の「細粒」は、医薬製剤に含有させて用いることができる。該医薬製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、発泡剤などの固形製剤、懸濁化剤などの液剤が挙げられる。取り扱いの容易さ等の点からは、錠剤が好ましい。錠剤の場合、製剤工程、流通過程において損傷することのない程度の適度な硬度を有することが好ましい。本発明の細粒を含有する医薬固形製剤は、特に口腔内崩壊錠として有用であり、水なしで、または水とともに服用される。服用方法としては、（1）口に含みそのまま飲み込まず少量の水、または水なしで口腔内の唾液で溶解または崩壊させて服用する方法、または（2）水とともにそのまま飲み込んで服用する方法が挙げられる。また、錠剤を水で溶解または崩壊させた後、服用してもよい。

40

本発明の「口腔内崩壊錠」は、（a）水なしで服用する必要がある場合、また（b）錠剤を飲み込むことが困難な患者が服用する場合、または（c）通常の錠剤なら喉に詰まらせてしまう恐れのある高齢者や子供が服用する場合などに有利に用いられる。

（a）の場合の例としては、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、抗不安剤、鎮咳去痰剤、鎮量剤または乗物酔いの予防・治療薬等が好ましく挙げられる。

（b）の場合の例としては、高血圧、高脂血症、糖尿病、気管支喘息、脳血管障害等の疾病に対する予防・治療薬等が挙げられる。

#### 【0037】

50

本発明の口腔内崩壊錠および本発明の細粒を含有する医薬製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒト等）に対して、経口的に安全に投与することができる。

本発明の口腔内崩壊錠および本発明の細粒を含有する医薬製剤の投与量は、例えば医薬成分、投与対象、疾患の種類等により異なるが、その医薬成分としての投与量が有効量となる範囲から適宜選択すればよい。

酸に不安定な生理活性物質、特に医薬成分が、例えばランソプラゾールなどのベンズイミダゾール系化合物（I）またはその塩である場合、本発明の口腔内崩壊錠および本発明の細粒を含有する医薬製剤は、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン（Zollinger-Ellison）症候群等）、胃炎、逆流性食道炎等の治療および予防、H・ピロリ除菌、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制、侵襲ストレス（手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍；手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍、麻酔前投与等に有用であり、その投与量は、成人1人（60kg体重）あたり、ランソプラゾールなどのベンズイミダゾール系化合物（I）またはその塩として約0.5～1500mg/日、好ましくは約5～150mg/日である。

該本発明の口腔内崩壊錠および本発明の細粒を含有する医薬製剤は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

#### 【0038】

##### 【発明の実施の形態】

以下に、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

なお、特記しない限り、以下の％は重量％を示す。

また、ヒドロキシプロポキシル基含量は、日本薬局方（第十三改正）に記載の方法にしたがって測定した。

実施例で得られた錠剤および細粒（散剤）の物性は、下記試験法によって測定した。

##### （1）硬度試験

錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いて測定した。試験は10回行い、その平均値を示す。

##### （2）口腔内崩壊時間

錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊するまでの時間を測定した。

##### （3）残存率

日局溶出試験法第2法により、0.1N HCl 500mL（75rpm）で、1時間溶出試験し、その後、腸溶性細粒を篩で回収し、HPLC法により回収細粒中の薬物含量を測定した。HPLC法により別途測定した錠剤中の薬物含量から残存率を以下の式で算出した。

残存率 = (0.1N HClで1時間溶出試験後の回収細粒中の薬物含量) / (錠剤中の薬物含量)

##### （4）耐酸率：0.1N HClでの溶出率

日局溶出試験法第2法により0.1N HCl 500mL（75rpm）で、1時間溶出試験し、溶出液を採取し、0.45μmのメンブランフィルターでろ過した後、吸光度を測定し、0.1N HClへの薬物の溶出率を算出した。

##### （5）平均粒径：体積基準メジアン径

レーザー回折式粒度分布測定装置HEROS RODOS（Sympatec社（ドイツ）製）で測定した。

#### 【0039】

##### 【実施例】

##### 実施例1

##### （1）有核散剤の製造



ノンパレル105(70-140)(粒子径100~200 $\mu\text{m}$ )300gを転動流動型コーティング造粒機(パウレック社製:MP-10特2型)に入れ、送風温度85、品温約28にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度20g/分で、予め調製した下記組成のバルク液を噴霧しコーティングする。規定量のバルク液を噴霧した時点で噴霧を止め、そのまま乾燥を7分間い、その後、60号の丸篩(250 $\mu\text{m}$ )と100号の丸篩(150 $\mu\text{m}$ )で篩過し、750gの有核散剤を得る。

[バルク液]

ランソプラゾール	300g
炭酸マグネシウム	100g
L-HPC	50g
HPC(タイプSSL)	100g
水	1650g

10

【0040】

(2)下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤680gを上記転動流動型コーティング造粒機(パウレック社製:MP-10特2型)に入れ、送風温度70、品温約36にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度10g/分で噴霧し、下掛フィルム有核散剤650gを得る。

[フィルム液]

HPMC(タイプ2910、粘度3センチストークス)	32g
タルク	8g
水	760g

20

【0041】

(3)腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤450gを前記転動流動型コーティング造粒機(パウレック社製:MP-10特2型)に入れ、送風温度65、品温約36にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度17g/分で噴霧する。コーティング品を40で16時間真空乾燥し、42号の丸篩(355 $\mu\text{m}$ )と80号の丸篩(177 $\mu\text{m}$ )を用いて篩過し、950gの腸溶性有核散剤を得る。

30

## [腸溶性フィルム液]

オイドラギットL30D-55	1078.3g	
オイドラギットNE30D	138.5g	
クエン酸トリエチル	46.0g	
モノステアリン酸グリセリン	23.1g	
タルク	16.0g	
ポリソルベート80	9.0g	10
黄色ベンガラ	0.5g	
水	2038.5g	

篩	重量比
18号(850 $\mu$ m) 残留	0%
30号(500 $\mu$ m) 残留	0%
200号(75 $\mu$ m) 残留	100%
200号(75 $\mu$ m) 通過	0%

10

20

## 【0042】

## (4) 造粒末の製造

エリスリトール(日研化学(株))1321.2g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-32(ヒドロキシプロポキシル基含量8.8%、信越化学(株))360.0g、無水クエン酸18.0g、アスパルテーム1.8gを流動層造粒機(パウレック(株)LAB-1)に仕込み、PEG-60003.6gを精製水896.4mLに溶解し、この溶解液を噴霧し、乾燥して造粒末を得る。さらに、クロスポビドン90.0gとステアリン酸マグネシウム5.4gを加え、袋混合し、混合末を得る。

30

## (5) 口腔内崩壊錠の製造

前記腸溶性有核散剤を今後腸溶性細粒と称す。該腸溶性細粒200.0gと前記混合末300.0gをオートグラフを用いて、1錠500mg、11mm、隅角の杵で打錠圧1.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠する。

## 【0043】

## 参考例1

ウッドパルプを49%濃度の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬後、圧搾して、NaOH24.1%、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>1.7%、セルロース42.9%、H<sub>2</sub>O31.8%の組成のアルカリセルロースを得た。このアルカリセルロース100重量部を反応機へ仕込み、窒素ガス置換を行った。置換後、プロピレンオキサイド5重量部を反応機へ仕込み、攪拌しながら、40 $^{\circ}$ Cで1時間、50 $^{\circ}$ Cで1時間および70 $^{\circ}$ Cで1時間反応して、反応品103重量部を得た。

40

一方、ニーダー中に65 $^{\circ}$ Cの熱水2.5重量部と氷酢酸0.13重量部(中和当量の約40重量%、初期中和酸)を入れ、これに上記した反応品1重量部を分散した。ついで、温度を30 $^{\circ}$ Cにして、反応品の一部を溶解した後、氷酢酸0.20重量部(中和当量の残り、完全中和酸)を入れ、一部溶解、析出した部分を含む繊維状の処理品を得た。

得られた処理品を約80 $^{\circ}$ Cの熱水で洗浄後、脱水、乾燥して、高速回転衝撃型粉碎機で粉碎し、100メッシュふるいで篩過し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-33(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径17.8 $\mu$ m)の粉末を得た。

50

## 【 0 0 4 4 】

## 参考例 2

参考例 1 と同様にして、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース L H - 2 3 ( ヒドロキシプロポキシル基含量 5 . 7 重量 %、平均粒子径 3 0 . 8  $\mu$  m ) の粉末を得た。

## 【 0 0 4 5 】

## 実施例 2

## ( 1 ) 有核散剤の製造

ノンパレル 1 0 5 ( 商品名 ) ( 粒子径 1 0 0 ~ 2 0 0  $\mu$  m ) 9 0 0 g を転動流動型コーティング造粒機 [ パウレック社製、M P - 1 0 特 2 型 ] に入れ、送風温度 7 0 、排気温度約 3 0 にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 2 2 g / 分で、  
10  
予め調製した下記組成の散布液を噴霧しコーティングした。ついで、乾燥を 1 0 分間行った後、4 8 号の丸篩 ( 3 0 0  $\mu$  m ) と 1 0 0 号の丸篩 ( 1 5 0  $\mu$  m ) で篩過し、1 5 0 ~ 3 0 0  $\mu$  m の有核散剤 2 1 8 6 g を得た。

## [ 散布液 ]

ランソプラゾール	9 2 7 g	
炭酸マグネシウム	3 0 9 g	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース L H - 3 2 ( ヒドロキシプロポキシル基含量 : 8 . 8 重量 % ) ( 平均粒子径 : 1 7 . 5 7 $\mu$ m )	1 5 4 . 5 g	
ヒドロキシプロピルセルロース ( タイプ S S L )	3 0 9 g	20
精製水	3 9 5 5 g	

## ( 2 ) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤 2 0 4 0 g を転動流動型コーティング造粒機 [ パウレック社製、M P - 1 0 特 2 型 ] に入れ、送風温度 7 5 、排気温度約 4 0 にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 1 3 g / 分で噴霧し、下掛フィルム有核散剤 2 1 4 5 g を得た。

## [ 下掛フィルム液 ]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( タイプ 2 9 1 0、粘度 3 センチストークス )	2 6 4 g	
精製水	5 0 1 6 g	30

## ( 3 ) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤 1 7 1 0 g を転動流動型コーティング造粒機 [ パウレック社製、M P - 1 0 特 2 型 ] に入れ、送風温度 7 0 、排気温度約 4 0 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 1 9 g / 分で噴霧した。ついで、乾燥を 7 分間行った後、4 2 号の丸篩 ( 3 5 5  $\mu$  m ) と 8 0 号の丸篩 ( 1 7 7  $\mu$  m ) を用いて篩過し、1 7 7 ~ 3 5 5  $\mu$  m の腸溶性有核散剤 2 3 9 3 g を得た。

## [ 腸溶性フィルム液 ]

オイドラギット L 3 0 D - 5 5	5 0 1 6 . 4 g	
オイドラギット N E 3 0 D	5 5 9 . 0 g	40
クエン酸トリエチル	3 3 3 . 7 g	
モノステアリン酸グリセリン	1 0 6 . 5 g	
ポリソルベート 8 0	3 4 . 8 g	
赤色ベンガラ	1 . 8 g	
精製水	2 5 4 7 . 1 g	

## 【 0 0 4 6 】

## ( 4 ) マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

前記腸溶性有核散剤 6 0 0 g を転動流動型コーティング造粒機 [ パウレック社製、M P - 1 0 特 2 型 ] に入れ、送風温度 6 5 、排気温度約 3 2 にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 1 1 g / 分で噴霧  
50

した。ついで、乾燥を7分間行い、617gのオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。得られたオーバーコート腸溶性有核散剤の平均粒径は、334.1μmであった。

[フィルム液]

マンニトール	33g
精製水	297g

(5) マンニトール造粒末の製造

マンニトール(メルクジャパン製)800.0gを流動層造粒機〔パウレック社製、LAB-1〕に入れ、精製水315gを噴霧して造粒し、乾燥して727.3gの造粒末を得た。

(6) 混合末の製造

前記オーバーコート腸溶性有核散剤105gと前記マンニトール造粒末97.3g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-33(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径17.8μm)15.0g、結晶セルロース〔セオラスKG-801(商品名)、旭化成(株)製〕22.5g、クロスポビドン7.5g、無水クエン酸1.5g、アスパルテーム0.45g、ステアリン酸マグネシウム0.75gを加え、袋混合し、混合末を得た。

(7) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末250gを、ロータリー式打錠機を用いて、1錠500mg、11mm、15Rの杵で打錠圧1.5ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ5.9kg、30秒であった。

【0047】

実施例3

(1) 有核散剤の製造

ノンパレル105(商品名)(粒子径100~200μm)900gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度75、排気温度約29にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で予め調製した下記組成のバルク液を噴霧コーティングした。規定量5654.7gのバルク液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、60号の丸篩(250μm)と100号の丸篩(150μm)で篩過し、有核散剤2424gを得た。

[バルク液]

ランソブラゾール	1080g
炭酸マグネシウム	360g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-32 (ヒドロキシプロポキシル基含量:8.8重量%)	180g
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプSSL)	360g
精製水	4608g

(2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤2337.5gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度80、排気温度約41にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度18g/分で噴霧した。規定量6050gのフィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、下掛フィルム有核散剤2551gを得た。

[下掛フィルム液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (タイプ2910、粘度3センチストークス)	332.5g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-32 (ヒドロキシプロポキシル基含量:8.8重量%) (平均粒子径:17.57μm)	17.5g
精製水	6650g

【0048】

10

20

30

40

50

## (3) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤 570 g を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度75、排気温度約40 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度18 g/分で噴霧した。規定量2646 gの腸溶性フィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を8分間行った後、42号の丸篩(355 μm)と70号の丸篩(212 μm)を用いて篩過し、腸溶性有核散剤1116 gを得た。

得られた腸溶性有核散剤の平均粒径は、326.9 μmであった。

## 〔腸溶性フィルム液〕

オイドラギットL30D-55	1911 g	10
オイドラギットNE30D	212.9 g	
クエン酸トリエチル	127.1 g	
モノステアリン酸グリセリン	40.6 g	
ポリソルベート80	13.3 g	
赤色ベンガラ	0.8 g	
精製水	970.3 g	

## (4) 混合末の製造

前記腸溶性有核散剤 200 g、マンニトール 189.7 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-23(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径17.8 μm)30.0 g、結晶セルロース〔セオラスKG-801(商品名)、旭化成(株)製〕60.0 g、クロスポビドン 15.0 g、無水クエン酸 2.8 gおよびステアリン酸マグネシウム 25 gを袋混合し、混合末を得た。

## (5) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末250 gを、ロータリー式打錠機を用いて、1錠500 mg、11 mm、15 Rの杵で打錠圧1.5 ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ4.2 kg、24秒であった。

## 【0049】

## 実施例4

## (1) 有核散剤の製造

ノンパレル105(商品名)(粒子径100~200 μm)900 gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度75、排気温度約32 にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度20 g/分で予め調製した下記組成のバルク液を噴霧コーティングした。規定量5654.7 gのバルク液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、48号の丸篩(300 μm)と100号の丸篩(150 μm)で篩過し、有核散剤2280 gを得た。

## 〔バルク液〕

ランソプラゾール	1080 g	
炭酸マグネシウム	360 g	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-32 (ヒドロキシプロポキシル基含量: 8.8重量%)	180 g	40
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプSSL)	360 g	
精製水	4608 g	

## (2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤1020 gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度85、排気温度約40 にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度15 g/分で噴霧した。規定量1980 gのフィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、下掛フィルム有核散剤1330.5 gを得た。

## 〔下掛フィルム液〕

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	120 g	50
-------------------	-------	----

(タイプ2910、粘度3センチストークス)

酸化チタン (TiO <sub>2</sub> )	240 g
滅菌タルク〔松村産業(株)製〕	240 g
炭酸マグネシウム	120 g
精製水	2880 g

(3) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤460gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度80、排気温度約41にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度13g/分で噴霧した。規定量2205gの腸溶性フィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめた。

10

[腸溶性フィルム液]

オイドラギットL30D-55	2290 g
オイドラギットNE30D	253 g
クエン酸トリエチル	153 g
モノステアリン酸グリセリン	20 g
ポリソルベート80	8 g
酸化チタン (TiO <sub>2</sub> )	53 g
滅菌タルクH〔松村産業(株)製〕	53 g
精製水	2420 g

20

【0050】

(4) マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

ひきつづき転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕を用いて送風温度80、排気温度約35にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で供給速度16g/分で噴霧した。規定量824gを噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、42号の丸篩(355μm)と60号の丸篩(250μm)を用いて篩過し、806gのオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。

得られたオーバーコート腸溶性有核散剤の平均粒径は、326.6μmであった。

[フィルム液]

マンニトール	320 g
精製水	2880 g

30

(5) 混合末の製造

前記マンニトールオーバーコート腸溶性有核散剤120gとマンニトール87.75g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-23(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%)8.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-33(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%)4.5g、結晶セルロース〔セオラスKG-801(商品名)、旭化成(株)製〕19.5g、クロスボビドン6.5g、無水クエン酸1.3g、アスパルテーム1.3g、ステアリン酸マグネシウム0.65gを加え、袋混合し、混合末を得た。

40

(6) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末250gを、ロータリー式打錠機を用いて、1錠500mg、11mm、15Rの杵で打錠圧1.5ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ3.9kg、20.5秒であった。

また、得られた錠剤の酸耐性試験後の残存率は、97%であった。

【0051】

実施例5

(1) 有核散剤の製造

ノンパレル105(商品名)(粒子径100~200μm)900gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度65、排気温度

50

約30 にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で予め調製した下記組成のバルク液を噴霧コーティングした。規定量5661gのバルク液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を8分間行った後、42号の丸篩(350 $\mu$ m)と100号の丸篩(150 $\mu$ m)で篩過し、有核散剤2074gを得た。

[バルク液]

ランソプラゾール	1080g	
炭酸マグネシウム	360g	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	180g	
(ヒドロキシプロポキシル基含量: 8.8重量%)		
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプSSL)	360g	10
精製水	4680g	

(2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤2074gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度78、排気温度約40 にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で噴霧した。規定量3355gのフィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を9分間行った後、42号の丸篩(350 $\mu$ m)と100号の丸篩(150 $\mu$ m)で篩過し、下掛フィルム有核散剤2555gを得た。

[下掛フィルム液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	252g	20
(タイプ2910、粘度3センチストークス)		
酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )	108g	
滅菌タルク〔松村産業(株)製〕	108g	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	180g	
(ヒドロキシプロポキシル基含量: 8.8重量%)		
マンニトール	252g	
精製水	3600g	

【0052】

(3) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤1320gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度80、排気温度約42 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(A)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で噴霧した。規定量1638gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液(A)]

オイドラギットL30D-55	1219.2g	
オイドラギットNE30D	134.4g	
ポリエチレングリコール6000	40.8g	
モノステアリン酸グリセリン	24.0g	
ポリソルベート80	7.2g	
三二酸化鉄	0.24g	40
黄色三二酸化鉄	0.24g	
無水クエン酸	0.48g	
精製水	1693g	

引き続き、送風温度76、排気温度約42 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(B)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で噴霧した。規定量6552gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液(B)]

オイドラギットL30D-55	4032g	
オイドラギットNE30D	447.8g	
クエン酸トリエチル	269.3g	50

モノステアリン酸グリセリン	86.4 g
ポリソルベート80	25.9 g
三二酸化鉄	0.86 g
黄色三二酸化鉄	0.86 g
無水クエン酸	0.72 g
精製水	2624 g

引き続き、送風温度80、排気温度約42にコントロールし、予め調製した上記組成の腸溶性フィルム液(A)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で噴霧した。規定量819gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

(4) マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

ひきつづき転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕を用いて送風温度85、排気温度約35にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で供給速度22g/分で噴霧した。規定量882gを噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、35号の丸篩(420μm)と60号の丸篩(250μm)を用いて篩過し、1964gのオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。

得られたオーバーコート腸溶性有核散剤の平均粒径は、333.7μmであった。

〔フィルム液〕

マンニトール	180 g
精製水	1080 g

(5) 混合末の製造

前記マンニトールオーバーコート腸溶性有核散剤 270g、マンニトール 204.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-33(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%) 30g、結晶セルロース〔セオラスKG-801(商品名)、旭化成(株)製〕30g、クロスポビドン 15g、無水クエン酸 3g、アスパルテーム 9g、ステアリン酸マグネシウム 6gおよびフレーバー(STRAWBERRY DURAROME、日本フィルメニッヒ(株)) 3gを袋混合し、混合末を得た。

(6) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末570gを、ロータリー式打錠機を用いて、1錠570mg、13mm、隅角平面の杵で打錠圧1.5ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ2.6kg、20秒であった。

また、得られた錠剤の耐酸率は、3.5%であった。

【0053】

実施例6

(1) 有核散剤の製造

ノンパレル105(商品名)(粒子径100~200μm)750gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度65、排気温度約30にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で予め調製した下記組成のバルク液を噴霧コーティングした。規定量4717.5gのバルク液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、42号の丸篩(350μm)と100号の丸篩(150μm)で篩過し、有核散剤1811gを得た。

〔バルク液〕

ランソプラゾール	900 g
炭酸マグネシウム	300 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	150 g
(ヒドロキシプロポキシル基含量: 8.8重量%)	
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプSSL)	300 g
精製水	3900 g

(2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤1811gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10

10

20

30

40

50



特2型)に入れ、送風温度78、排気温度約38にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で噴霧した。規定量5274gのフィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を9分間行った後、42号の丸篩(350 $\mu$ m)と100号の丸篩(150 $\mu$ m)で篩過し、下掛フィルム有核散剤2628gを得た。

[下掛フィルム液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (タイプ2910、粘度3センチストークス)	378g	
酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )	162g	
滅菌タルク〔松村産業(株)製〕	162g	10
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-32 (ヒドロキシプロポキシル基含量:8.8重量%)	270g	
マンニトール	378g	
精製水	5400g	

【0054】

(3)腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤1560gを転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型)に入れ、送風温度70、排気温度約40にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(A)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度19g/分で噴霧した。規定量6048gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液(A)]

オイドラギットL30D-55	4032g	
オイドラギットNE30D	447.8g	
クエン酸トリエチル	269.3g	
モノステアリン酸グリセリン	86.4g	
ポリソルベート80	25.9g	
三二酸化鉄	0.86g	
黄色三二酸化鉄	0.86g	
無水クエン酸	0.72g	
精製水	2624g	30

引き続き、送風温度72、排気温度約42にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(B)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度19g/分で噴霧した。規定量819gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液(B)]

オイドラギットL30D-55	609.6g	
オイドラギットNE30D	68.0g	
ポリエチレングリコール6000	20.4g	
モノステアリン酸グリセリン	12.0g	
ポリソルベート80	3.6g	
三二酸化鉄	0.12g	40
黄色三二酸化鉄	0.12g	
無水クエン酸	0.24g	
精製水	846.7g	

(4)マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

ひきつづき転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型)を用いて送風温度65、排気温度約38にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で供給速度19g/分で噴霧した。規定量882gを噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を17分間行った後、35号の丸篩(420 $\mu$ m)と60号の丸篩(250 $\mu$ m)を用いて篩過し、2825gのオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。

得られたオーバーコート腸溶性有核散剤の平均粒径は、 $330.5 \mu\text{m}$ であった。

[フィルム液]

マンニトール	180 g
精製水	1080 g

(5) 混合末の製造

前記マンニトールオーバーコート腸溶性有核散剤 270 g、マンニトール 204.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33 (ヒドロキシプロポキシル基含量 5.8 重量%) 30 g、結晶セルロース〔セオラス KG-801 (商品名)、旭化成(株)製〕30 g、クロスポビドン 15 g、無水クエン酸 3 g、アスパルテム 9 g、ステアリン酸マグネシウム 6 g およびフレーバー (STRAWBERRY DURAROME、日本フィルムニッヒ(株)) 3 g を袋混合し、混合末を得た。

10

(6) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末 570 g を、ロータリー式打錠機を用いて、1錠 570 mg、13 mm、隅角平面の杵で打錠圧  $1.5 \text{ ton/cm}^2$  で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ 3.1 kg、2.2 秒であった。

また、得られた錠剤の耐酸率は、2.5%であった。

【0055】

実施例 7

(1) 有核散剤の製造

ノンパレル 105 (商品名) (粒子径  $100 \sim 200 \mu\text{m}$ ) 750 g を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10 特 2 型〕に入れ、送風温度 75、排気温度約 30 にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 20 g/分 で予め調製した下記組成のバルク液を噴霧コーティングした。規定量 4717.5 g のバルク液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を 10 分間行ない、有核散剤 1842 g を得た。

20

[バルク液]

ランソプラゾール	900 g
炭酸マグネシウム	300 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	150 g
(ヒドロキシプロポキシル基含量: 8.8 重量%)	
ヒドロキシプロピルセルロース (タイプ SSL)	300 g
精製水	3900 g

30

(2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤 1842 g を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10 特 2 型〕に入れ、送風温度 74、排気温度約 38 にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 19 g/分 で噴霧した。規定量 5365 g のフィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を 9 分間行った後、42 号の丸篩 ( $350 \mu\text{m}$ ) と 100 号の丸篩 ( $150 \mu\text{m}$ ) で篩過し、下掛フィルム有核散剤 2770 g を得た。

40

[下掛フィルム液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	378 g
(タイプ 2910、粘度 3 センチストークス)	
酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ )	162 g
滅菌タルク〔松村産業(株)製〕	162 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32	270 g
(ヒドロキシプロポキシル基含量: 8.8 重量%)	
マンニトール	378 g
精製水	5400 g

【0056】

(3) 腸溶性有核散剤の製造

50

前記下掛フィルム有核散剤 1300 g を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度 78、排気温度約 39 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(A)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 21 g/分で噴霧した。規定量 5040 g の腸溶性フィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま 16 分間乾燥を行った後、35号の丸篩(420 μm)と60号の丸篩(250 μm)で篩過し、腸溶性有核散剤 2453 g を得た。

[腸溶性フィルム液(A)]

オイドラギットL30D-55	4032 g	
オイドラギットNE30D	447.8 g	
クエン酸トリエチル	269.3 g	10
モノステアリン酸グリセリン	86.4 g	
ポリソルベート80	25.9 g	
三二酸化鉄	0.86 g	
黄色三二酸化鉄	0.86 g	
無水クエン酸	0.72 g	
精製水	2624 g	

上記の腸溶性有核散剤 1000 g を転動流動型コーティング造粒機に入れ、送風温度 80、排気温度約 38 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(B)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 19 g/分で噴霧した。規定量 273 g の腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液(B)]

オイドラギットL30D-55	610.4 g	
オイドラギットNE30D	68.0 g	
ポリエチレングリコール6000	20.4 g	
モノステアリン酸グリセリン	12.0 g	
ポリソルベート80	3.6 g	
三二酸化鉄	0.12 g	
黄色三二酸化鉄	0.12 g	
無水クエン酸	0.24 g	
精製水	845.12 g	30

(4) マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

ひきつづき転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕を用いて送風温度 75、排気温度約 35 にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で供給速度 20 g/分で噴霧した。規定量 294 g を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を 10 分間行った後、35号の丸篩(420 μm)と60号の丸篩(250 μm)を用いて篩過し、1061 g のオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。

得られたオーバーコート腸溶性有核散剤の平均粒径は、307.1 μmであった。

[フィルム液]

マンニトール	120 g	40
精製水	720 g	

(5) 混合末の製造

前記マンニトールオーバーコート腸溶性有核散剤 270 g、マンニトール 207 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33 (ヒドロキシプロポキシル基含量 5.8 重量%) 30 g、結晶セルロース〔セオラス KG-801 (商品名)、旭化成(株)製〕30 g、クロスポビドン 15 g、無水クエン酸 3 g、アスパルテーム 9 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g およびフレーバー (STRAWBERRY DURAROME、日本フィルメニッヒ(株)) 3 g を袋混合し、混合末を得た。

(6) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末 570 g を、ロータリー式打錠機を用いて、1錠 570 mg、13 mm、

隅角平面の杵で打錠圧  $1.5 \text{ ton/cm}^2$  で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ  $3.2 \text{ kg}$ 、 $2.4 \text{ 秒}$  であった。

【0057】

実施例 8

(1) 有核散剤の製造

ノンパレル 105T (商品名) (粒子径  $100 \sim 200 \mu\text{m}$ )  $900 \text{ g}$  を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度  $71 \sim 78$ 、排気温度約  $31$  にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度  $21 \text{ g/分}$  で予め調製した下記組成のバルク液を噴霧コーティングした。規定量  $5550 \text{ g}$  のバルク液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を  $21$  分間行った後、 $42$  号の丸篩 ( $350 \mu\text{m}$ ) と  $100$  号の丸篩 ( $150 \mu\text{m}$ ) で篩過し、有核散剤  $1723 \text{ g}$  を得た。

[バルク液]

ランソプラゾール	1080 g
炭酸マグネシウム	360 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32 (ヒドロキシプロポキシル基含量: $8.8$ 重量%)	180 g
ヒドロキシプロピルセルロース (タイプSSL)	360 g
精製水	4680 g

(2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤  $1723 \text{ g}$  を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度  $77$ 、排気温度約  $41$  にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度  $21 \text{ g/分}$  で噴霧した。規定量  $2787 \text{ g}$  のフィルム液を噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を  $13$  分間行った後、 $42$  号の丸篩 ( $350 \mu\text{m}$ ) と  $100$  号の丸篩 ( $150 \mu\text{m}$ ) で篩過し、下掛フィルム有核散剤  $1958 \text{ g}$  を得た。

[下掛フィルム液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (タイプ2910、粘度3センチストークス)	252 g
酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ )	108 g
滅菌タルク〔松村産業(株)製〕	108 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32 (ヒドロキシプロポキシル基含量: $8.8$ 重量%)	180 g
マンニトール	252 g
精製水	3600 g

【0058】

(3) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤  $1100 \text{ g}$  を転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕に入れ、送風温度  $80$ 、排気温度約  $41$  にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液 (A) をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度  $22 \text{ g/分}$  で噴霧した。規定量  $1365 \text{ g}$  の腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液 (A)]

オイドラギット L30D-55	1017.3 g
オイドラギット NE30D	113.3 g
ポリエチレングリコール 6000	34.0 g
モノステアリン酸グリセリン	20.0 g
ポリソルベート 80	6.0 g
三二酸化鉄	0.2 g
黄色三二酸化鉄	0.2 g
無水クエン酸	0.4 g
精製水	1410.8 g

引き続き、送風温度76、排気温度約41にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液(B)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度22g/分で噴霧した。規定量5040gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

[腸溶性フィルム液(B)]

オイドラギットL30D-55	3360g	
オイドラギットNE30D	373.2g	
クエン酸トリエチル	224.4g	
モノステアリン酸グリセリン	72.0g	
ポリソルベート80	21.6g	
三二酸化鉄	0.72g	10
黄色三二酸化鉄	0.72g	
無水クエン酸	0.6g	
精製水	1706.8g	

引き続き、送風温度80、排気温度約42にコントロールし、予め調製した上記組成の腸溶性フィルム液(A)をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度21g/分で噴霧した。規定量682.5gの腸溶性フィルム液を噴霧した。

(4) マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

ひきつづき転動流動型コーティング造粒機〔パウレック社製、MP-10特2型〕を用いて送風温度80、排気温度約36にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で供給速度22g/分で噴霧した。規定量735gを噴霧した時点で噴霧をとめ、そのまま乾燥を10分間行った後、35号の丸篩(420 $\mu$ m)と60号の丸篩(250 $\mu$ m)を用いて篩過し、2319.5gのオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。

得られたオーバーコート腸溶性有核散剤の平均粒径は、392.7 $\mu$ mであった。

[フィルム液]

マンニトール	100g
精製水	600g

(5) 混合末の製造

前記マンニトールオーバーコート腸溶性有核散剤270g、マンニトール204.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-33(ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%)30g、結晶セルロース〔セオラスKG-801(商品名)、旭化成(株)製〕30g、クロスポビドン15g、無水クエン酸3g、アスパルテーム9g、ステアリン酸マグネシウム6gおよびフレーバー(STRAWBERRY DURAROME、日本フィルムニッヒ(株))3gを袋混合し、混合末を得た。

(6) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末570gを、ロータリー式打錠機を用いて、1錠570mg、12mm、隅角平面の杵で打錠圧1.5ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

得られた錠剤の硬度、口腔内崩壊時間および耐酸率は、それぞれ3.7kg、35秒および3.4%であった。

【0059】

実施例9

(1) 有核散剤の製造

ノンパレル105(70-140)(粒子径100~200 $\mu$ m)300gを転動流動型コーティング造粒機(パウレック社製:MP-10特2型)に入れ、送風温度85、品温約28にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度20g/分で、予め調製した下記組成のバルク液を噴霧しコーティングした。規定量のバルク液を噴霧した時点で噴霧を止め、そのまま乾燥を7分間行った後、48号の丸篩(300 $\mu$ m)と100号の丸篩(150 $\mu$ m)で篩過し、757gの有核散剤を得た。

[バルク液]

ランソブラゾール	300g	50
----------	------	----

炭酸マグネシウム	1 0 0 g
L - H P C	5 0 g
H P C (タイプ S S L)	1 0 0 g
水	1 6 5 0 g

## (2) 下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤 6 8 0 g を上記転動流動型コーティング造粒機 (パウレック社製: M P - 1 0 特 2 型) に入れ、送風温度 7 0 、品温約 3 6 にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 1 0 g / 分で噴霧し、下掛フィルム有核散剤 6 7 2 g を得た。

## [フィルム液]

H P M C (タイプ 2 9 1 0、粘度 3 センチストークス)	3 2 g
タルク	8 g
水	7 6 0 g

## 【0060】

## (3) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤 4 5 0 g を前記転動流動型コーティング造粒機 (パウレック社製: M P - 1 0 特 2 型) に入れ、送風温度 6 5 、品温約 3 6 にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 1 7 g / 分で噴霧した。コーティング品を 4 0 で 1 6 時間真空乾燥し、4 2 号の丸篩 (3 5 5  $\mu$ m) と 8 0 号の丸篩 (1 7 7  $\mu$ m) を用いて篩過し、9 5 0 g の腸溶性有核散剤を得た。

得られた腸溶性有核散剤の平均粒径は、2 8 5 . 4  $\mu$ m であった。

## [腸溶性フィルム液]

オイドラギット L 3 0 D - 5 5	1 0 7 8 . 3 g
オイドラギット N E 3 0 D	1 3 8 . 5 g
クエン酸トリエチル	4 6 . 0 g
モノステアリン酸グリセリン	1 6 . 5 g
タルク	1 6 . 0 g
ポリソルベート 8 0	9 . 0 g
ベンガラ	0 . 5 g
水	2 0 3 8 . 5 g

篩	重量比
1 8 号 (8 5 0 $\mu$ m) 残留	0 %
3 0 号 (5 0 0 $\mu$ m) 残留	0 %
2 0 0 号 (7 5 $\mu$ m) 残留	1 0 0 %
2 0 0 号 (7 5 $\mu$ m) 通過	0 %

## 【0061】

## (4) 造粒末の製造

エリスリトール (日研化学 (株)) 1 3 2 1 . 2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース L H - 3 2 (ヒドロキシプロポキシル基含量 8 . 8 %、信越化学 (株)) 3 6 0 . 0 g、無水クエン酸 1 8 . 0 g、アスパルテム 1 . 8 g を流動層造粒機 (パウレック (株) L A B - 1) に仕込み、P E G - 6 0 0 0 3 . 6 g を精製水 8 9 6 . 4 m L に溶解し、

この溶解液を噴霧し、乾燥して造粒末を得た。さらに、クロスポビドン 90.0 g とステアリン酸マグネシウム 5.4 g を加え、袋混合し、混合末を得た。

(5) 口腔内崩壊錠の製造

前記腸溶性有核散剤 200.0 g および前記混合末 300.0 g をオートグラフを用いて、1錠 500 mg、11 mm、隅角の杵で打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠した。得られた錠剤の硬度、口腔内崩壊時間および耐酸性試験後の残存率は、それぞれ 4.2 kg、27 秒および 96.3% であった。

【0062】

【発明の効果】

本発明の口腔内崩壊錠は、優れた崩壊性あるいは溶解性を有しているため、高齢者、小児であっても、水なしで手軽に服用できる口腔内崩壊性製剤として、種々の疾病の治療、予防等に用いることができる。また、口中でザラツキ感を与えない程度の平均粒径および腸溶性被覆層を有する細粒を含んでいるため服用に際しての違和感が極めて少なく、容易に服用でき、耐酸性にも優れている。

また、本発明の口腔内崩壊錠は、製剤工程や流通過程において損傷することが極めて少ない適度な強度を有しているため、長期間の保存安定性にも優れ、服用に際しての取り扱いが容易である。

また、本発明の細粒は、酸に不安定な生理活性物質を安定な状態で保ちつつ、かつ該生理活性物質を高含量で含有し、小さく、安定性に優れるため、各種のコンパクトな医薬製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤等の製剤の製造に有利に使用することができる。かかる製剤は形態が小さいため、容易に服用できる。また、本発明の細粒は、打錠後も優れた耐酸性を示す。

10

20

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34

- (31)優先権主張番号 特願平11-5144  
(32)優先日 平成11年1月12日(1999.1.12)  
(33)優先権主張国 日本国(JP)  
(31)優先権主張番号 特願平11-15851  
(32)優先日 平成11年1月25日(1999.1.25)  
(33)優先権主張国 日本国(JP)

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 2 5 9 7 9 ( W O , A 1 )  
国際公開第 9 5 / 0 1 0 2 6 4 ( W O , A 1 )  
特開平 0 9 - 1 3 2 5 2 2 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/4439  
A61K 9/14  
A61K 9/50  
A61K 47/02  
A61K 47/10  
A61K 47/34  
CAplus(STN)  
WPI