

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年7月10日 (10.07.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/081891 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 9/22 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/075179
- (22) 国際出願日: 2007年12月27日 (27.12.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2006-356405  
2006年12月28日 (28.12.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 倉沢 卓 (KURASAWA, Takashi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 渡部 康子 (WATANABE, Yasuko) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊性固形製剤

(57) Abstract: Disclosed is an orally disintegrating solid preparation, which is characterized in that the fracture of a fine granule is prevented during tableting of the solid preparation. Specifically disclosed is an orally disintegrating solid preparation comprising a fine granule which has the outermost layer coated by a coating layer comprising hydroxypropyl methylcellulose and a low substituted hydroxypropylcellulose and shows sustained release of a pharmaceutically active ingredient.

(57) 要約: 打錠時における細粒の破損が抑制された口腔内崩壊性固形製剤であって、細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒を含有する口腔内崩壊性固形製剤を提供する。

WO 2008/081891 A1

## 明 細 書

### 口腔内崩壊性固形製剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)を含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒を含有する口腔内崩壊性固形製剤、および医薬活性成分の放出が制御された細粒および添加剤を打錠して製造される口腔内崩壊錠であって、細粒の最外層をヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)を含有してなる被覆層で被覆することを特徴とする、打錠時における細粒の破損を抑制する方法等に関する。

### 発明の背景

[0002] 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。

一方、生理活性物質が苦味を呈する物質である場合は、服薬遵守性の観点から、これを被覆して苦味をマスキングすることが好ましい。また、生理活性物質が酸によって分解されやすい物質である場合は、これを被覆して、胃酸による分解を防止し、十分に腸に到達させる必要がある。このような課題に対しては通常コーティング錠剤やカプセル剤等が用いられている。

これらの要求を満たすものとして、従来から、被覆された細粒を含有する錠剤が開発されてきている。例えば、特表平6-502194号公報(USP5, 464, 632)には有効物質が被覆された微粒子等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。また、特開2000-281564号公報や特開2000-103731号公報には被覆された細粒を錠中に含有する口腔内崩壊錠が開示されている。

しかし、被覆された細粒を含有する錠剤などの固形製剤の製造においては、打錠時に細粒の被覆膜の一部が破壊されるなど、細粒が破損することがあり、これにより

上記の苦味のマスキングの効果が低減したり、耐酸性が低下するといった問題がある。

特許文献1:特表平6-502194号公報

特許文献2:特開2000-281564号公報

特許文献3:特開2000-103731号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明は、医薬活性成分の放出が制御された細粒を含有する口腔内崩壊性固形製剤(錠剤など)の製造において、打錠時における細粒の破損を抑制することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、医薬活性成分の放出が制御された細粒および添加剤を打錠して製造される錠剤などの口腔内崩壊性固形製剤であって、細粒の最外層をヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCと略称する時もある)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPCと略称する時もある)を含有してなる被覆層で被覆することにより、打錠時における細粒の破損を低減できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0005] すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1]細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒を含有する口腔内崩壊性固形製剤。

[2]被覆層におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの重量比が10:1~1:10である[1]記載の製剤。

[3]細粒の平均粒径が、約500  $\mu$  m以下である[1]記載の製剤。

[4]平均粒径が、約500  $\mu$  m以下の細粒を用いて調製された[1]記載の製剤。

[5]細粒が、医薬活性成分を含有する核粒上に放出制御被膜を被覆した細粒である[1]記載の製剤。

[6]放出制御被膜が腸溶性被覆層を有する[5]記載の製剤。

[7]核粒に、さらに塩基性無機塩を含有する[5]記載の製剤。

[8]腸溶性被覆層が、核粒上に形成された中間被覆層を介して形成されていることを特徴とする[6]記載の製剤。

[9]腸溶性被覆層が、pH6.0以上pH7.5以下の範囲で溶解する高分子物質を含有する[6]記載の製剤。

[10]腸溶性被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロース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、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、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、ポリビニルアセテートフタレートおよびシエラックからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含む[6]記載の製剤。

[11]腸溶性被覆層が、異なるpH範囲で溶解する2種類以上の被膜を有し、該被膜が、それぞれヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロース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、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、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、ポリビニルアセテートフタレートおよびシエラックからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物である[6]記載の製剤。

[12]放出制御被膜が拡散制御被覆層を有する[5]記載の製剤。

[13]拡散制御被覆層が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体、およびエチルセルロースからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含む[12]記載の製剤。

[14]放出制御被膜が腸溶性被覆層と拡散制御被覆層を組み合わせてなる[5]記載の製剤。

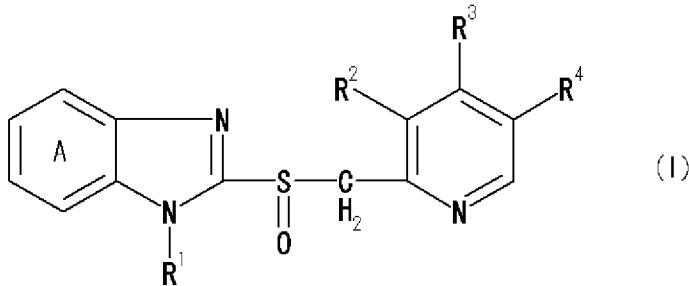
[15]医薬活性成分が酸に不安定な医薬活性成分である[1]記載の製剤。

[16]酸に不安定な医薬活性成分がプロトンポンプインヒビターである[15]記載の製剤。

[17]プロトンポンプインヒビターが式(I)：

[0006]

[化1]



[0007] [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはそれらの塩である[16]記載の製剤。

[0008] [18]プロトンポンプインヒビターが、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、イラプラゾール、テナトプラゾールまたはそれらの光学活性体あるいはそれらの塩である[16]記載の製剤。

[19](1)細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒Aおよび(2)医薬活性成分の放出速度が(1)の細粒とは異なる細粒Bを含有する口腔内崩壊性固形製剤。

[20]細粒Aの医薬活性成分と細粒Bの医薬活性成分が同一である[19]記載の製剤。

[21]細粒Bの平均粒径が、約500 μm以下である[19]記載の製剤。

[22]平均粒径が、約500 μm以下の細粒Bを用いて調製された[19]記載の製剤。

[23]細粒Bが、医薬活性成分を含有する核粒上に腸溶性被覆層を有する[19]記載の製剤。

[24]細粒Bの腸溶性被覆層が、pH5.0以上pH6.0以下の範囲で溶解する高分子

物質を含有する[23]記載の製剤。

[25]細粒Bの腸溶性被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、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、メタクリル酸共重合体、カルボキシメチルエチルセルロースおよびシェラックから選ばれる1種または2種以上の水系腸溶性高分子基剤を含有する[23]記載の製剤。

[26]細粒Bの腸溶性被覆層が、メタクリル酸共重合体である徐放性基剤を含有する[23]記載の製剤。

[27]細粒Aと細粒Bにおける医薬活性成分の重量比が1:10~10:1である[19]記載の製剤。

[28]細粒以外にさらに添加剤を含有する[19]記載の製剤。

[29]添加剤が水溶性糖アルコールを含有する[28]記載の製剤。

[30]添加剤が崩壊剤を含有する[28]記載の製剤。

[31]製剤全体に対し、細粒Aを10~50重量%、細粒Bを10~30重量%および添加剤を20~80重量%含有する[28]記載の製剤。

[32]製剤の全重量が約1000mg以下である[1]または[19]記載の製剤。

[33]口腔内崩壊時間が約90秒以内である[1]または[19]記載の製剤。

[34]投薬後、0.5時間後の胃内平均pHが4以上であり、該pH以上に14時間以上保持し得る[16]記載の製剤。

[35]医薬活性成分の放出が制御された細粒および添加剤を打錠して製造される口腔内崩壊錠であって、細粒の最外層をヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆することを特徴とする、打錠時における細粒の破損を抑制する方法。

## 発明の効果

[0009] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、打錠時における細粒の破損が減じられている。したがって、医薬活性成分、特に酸に不安定な医薬活性成分を含有する細粒を含む固形製剤にあっては、胃中のような酸の存在下での溶出が改善され、医薬活性成分の放出を所望の溶出プロファイルに制御できる。また、製剤毎、ロット毎での溶出プロファイルのばらつき(溶出変動)も改善できる。

本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、医薬活性成分の放出を長時間にわたって制御することができるので治療有効濃度の持続を可能にし、投与回数の低減のみならず、低投与量での治療の有効性および血中濃度の立ち上がり起因する副作用の軽減などを図ることができる。

本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、口腔内での優れた崩壊性あるいは溶解性を有しているため、高齢者、小児がたとえ水なしであっても手軽に服用できる製剤として、種々の疾病の治療、予防に用いられる。さらに、医薬活性成分を含有する細粒が粉っぽさを感じない大ききで配合されるので、口当たりが良い。

[0010] 以下、本発明の口腔内崩壊性固形製剤について詳細に説明する。

本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)を含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒を含有する製剤である(以下本発明の製剤ということもある)。

[0011] 本発明で用いられる医薬活性成分としては、固形状、粉状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよく、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、脳循環改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、抗アレルギー薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症用剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、抗リウマチ薬、骨格筋弛緩薬、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤、アルツハイマー病治療薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

[0012] 滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE(酢酸d- $\alpha$ -トコフェロールなど)、ビタミンB<sub>1</sub>(ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など)、ビタミンB<sub>2</sub>(酪酸リボフラビンなど)、ビタミンB<sub>6</sub>(塩酸ピリドキシンなど)、ビタミンC(アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど)、ビタミンB<sub>12</sub>(酢酸ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミンなど)のビタミン、カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル、タ

ンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが挙げられる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。

[0013] 向精神薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。

抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、塩酸マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。

鎮痙薬には、例えば臭化水素酸スコポラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパベリン、塩酸メクリジン、ジメンヒドリナートなどが挙げられる。

中枢神経作用薬としては、例えばシチコリンなどが挙げられる。

脳代謝改善剤としては、例えば塩酸メクロフェニキセートなどが挙げられる。

脳循環改善剤としては、例えばビンポセチンなどが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。

交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

胃腸薬には、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼAP3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤、塩化ベルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが挙げられる。

制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

[0014] 抗潰瘍剤としては、例えばランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パン



トプラゾール、イラプラゾール、テナトプラゾール、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメトルファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。

鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メクロプラミドなどが挙げられる。

呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルフアンなどが挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタモールなどが挙げられる。

。

抗アレルギー薬としては、例えばアンレキサノクス、セラトロダストなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

利尿薬としては、例えばイソソルピド、フロセミド、HCTZなどのチアジド剤などが挙げられる。

血圧降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタンシレキセチル、メチルドパ、ロサルタン、バルサルタン、エポサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、テルミサルタンなどが挙げられる。

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。

末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。

高脂血症用剤としては、例えばセリバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバス

タチンナトリウムなどが挙げられる。

利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピプトンなどが挙げられる。

[0015] 抗生物質には、例えばセファレキシン、セファクロル、アモキシシリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸セフォチアムヘキセチル、セファドロキシル、セフィキシム、セフジトレンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフポドキシミプロキシセチル、塩酸セフォチアム、塩酸セファゾラン、塩酸セフメノキシム、セフスロジンナトリウムなどのセフェム系、アンピシリン、シクラシリン、スルベニシリンナトリウム、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤、カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系、ペネム系及びカルバペネム系抗生物質などが挙げられる。

化学療法剤としては、例えばスルファメチゾール、塩酸スルファメチゾール、チアゾスルホンなどが挙げられる。

糖尿病用剤としては、例えばトルブタミド、塩酸ピオグリタゾン、ボグリボース、グリベンクラミド、トログリダゾン、マレイン酸ロジグリタゾン、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

骨粗しょう症用剤としては、例えばイプリフラボンなどが挙げられる。

骨格筋弛緩薬としては、例えばメカルバモールなどが挙げられる。

抗リウマチ薬としては、例えばメソトレキセート、ブシラミンなどが挙げられる。

ホルモン剤としては、例えばリオチロニンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、プレドニゾン、オキシンドロン、酢酸リュープロレリンなどが挙げられる。

アルカロイド系麻薬として、例えばアヘン、塩酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

サルファ剤としては、例えばスフファミン、スルフィソミジン、スルファメチゾールなどが挙げられる。

痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。

血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールなどが挙げられる。

抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。

アルツハイマー病治療薬としては、例えばイデベノン、ビンポセチンなどが挙げられ

る。

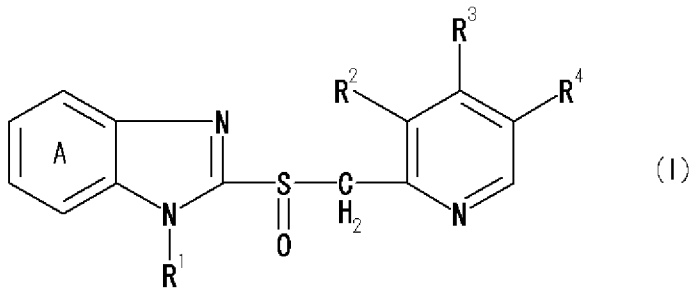
[0016] 前記した医薬活性成分の中でも、抗潰瘍剤が好適に用いられる。

好ましい医薬活性成分は、酸に不安定な医薬活性成分である。

「酸に不安定な医薬活性成分」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<sub>1</sub><sub>2</sub>、フルスルチアミン、葉酸、ビタミンA、ビタミンDなど)、プロトンポンプインヒビター(PP<sub>1</sub>)等が挙げられる。特に、好ましくはプロトンポンプインヒビター(PP<sub>1</sub>)であり、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、その光学活性体またはその塩などが挙げられる。

[0017] 式(I)

[0018] [化1]



[0019] [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはそれらの塩。

[0020] 好ましい化合物としては、式(I)において、環Aが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれた置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、R<sup>4</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である化合物である。

[0021] 上記式(I)で表される化合物において、環Aで示される「置換基を有しているもよいベンゼン環またはピリジン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有しているもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有しているもよいアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、5ないし10員複素環基などが挙げられ、これらの置換基はベンゼン環またはピリジン環に1ないし3個程度置換しているもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。これらの置換基のうち、ハロゲン原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルコキシ基などが好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子などが挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

[0022] 「置換基を有しているもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基など)が挙げられる。「置換基を有しているもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等)、カルバモイル基などで例示でき、これらの置換基の数は1ないし3個程度であってもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

[0023] 「置換基を有しているもよいアルコキシ基」の「アルコキシ基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ等)などが挙げられる。「置換基を有しているもよいアルコキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有しているもよいアルキル基」の「置換基」と同様のものが例示でき、置換基の置換数も同様である。

「アリール基」としては、例えば、 $C_{6-14}$ アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル基等)などが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基(例えば、フェニルオ

キシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ基等)などが挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル基などが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル基等)などが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等)などが挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」としては、 $N-C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基等)、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基(例えば、 $N, N$ -ジメチルカルバモイル、 $N, N$ -ジエチルカルバモイル基等)などが挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、 $C_{1-7}$  アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル基等)などが挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、 $C_{1-7}$  アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル基等)などが挙げられる。

「アシルオキシ基」としては、例えば、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルキルカルバモイルオキシ基、アルキルスルフィニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」としては、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ基(例えば、メキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルキルカルバモイルオキシ基」としては、 $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ基

(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルキルスルフィニルオキシ基」としては、例えばC<sub>1-7</sub>アルキルスルフィニルオキシ基(例えば、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えばC<sub>1-7</sub>アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ基等)などが挙げられる。

[0024] 「5ないし10員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし10員(好ましくは5または6員)複素環基が挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル基、2-、3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基、1-、2-または3-ピロリル基、2-、3-、4-、5-または8-キノリル基、1-、3-、4-または5-イソキノリル基、1-、2-または3-インドリル基などが挙げられる。このうち好ましくは1-、2-または3-ピロリル基などの5または6員複素環基である。

好ましくは環Aは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である。

[0025] R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、例えば、C<sub>7-16</sub>アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチルなどのC<sub>6-10</sub>アリールーC<sub>1-6</sub>アルキル基等)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示でき、置換基の数は1ないし4個程度である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R<sup>1</sup>で示される「アシル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシル基」が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される「アシルオキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシルオキシ基」が挙げられる。

好ましい $R^1$ は水素原子である。

[0026]  $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルコキシ基」が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ基(例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ基(例えば、ジフェニルアミノ等)などが挙げられる。

[0027] 好ましい $R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基である。さらに好ましい $R^2$ は $C_{1-3}$ アルキル基または $C_{1-3}$ アルコキシ基である。

好ましい $R^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である。さらに好ましい $R^3$ はハロゲン化されているかまたは $C_{1-3}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルコキシ基である。

好ましい $R^4$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基である。さらに好ましい $R^4$ は水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基(特に水素原子)である。

[0028] 式(I)で表される化合物の具体例としては、

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、

2-[[[3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、

2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、

5-ジフルオロメトキシ-2-[[[3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、

2-[(RS)-[(4-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル]スルフィニル]-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

[0029] 本発明において、プロトンポンプインヒビターである、式(I)で表される化合物として、より具体的には、ランソプラゾール、オメプラゾール、エソオメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、イラプラゾールなどのベンズイミダゾール系化合物およびイミダゾピリジン化合物が好ましく用いられる。

これらの化合物のうち、ランソプラゾールすなわち2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールが特に好ましい。

なお、上記化合物(I)は、ラセミ体であってもよく、R-体、S-体などの光学活性体であってもよい。例えば、ランソプラゾールの光学活性体、すなわちランソプラゾールのR-体、S-体などであってもよい。特に(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールなどの光学活性体が好ましい。

[0030] また、本発明において、プロトンポンプインヒビターは式(I)で表される化合物またはその光学活性体の薬学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0031] 無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アルキルアミン(トリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、複素環式アミン(ピリジン、ピコリンなど)、アルカノールアミン(エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど)、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

これらの塩のうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。とり



わけナトリウム塩が好ましい。

[0032] 式(I)で表される化合物は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開昭61-50978号、米国特許4,628,098、特開平10-195068号、WO98/21201等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。なお、光学活性な式(I)で表される化合物は、光学分割法(分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など)、不斉酸化などの方法で得ることができる。例えばランソプラゾール R体の場合は、WO00/78745、WO01/83473、WO01/87874およびWO02/44167記載の方法に従って製造することもできる。

[0033] 上記医薬活性成分は、本発明の口腔内崩壊性固形製剤中に2種類以上(好ましくは2~3種類)配合されていてもよい。

医薬活性成分は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また医薬活性成分の苦味のマスキングを目的として処理したものをを用いてもよい。

上記した医薬活性成分は、例えば固形製剤100重量部に対して0.01~50重量部、さらに好ましくは0.05~30重量部用いられる。

[0034] 本発明において、「細粒」とは、第十五改正日本薬局方で規定される(散剤のうち、75 $\mu$ mのふるいを通過するものが全量の10%以下のもの)を意味する。本発明の製剤における細粒の平均粒径は、本発明の口腔内崩壊性固形製剤を服用時にザラツキ感や粉っぽさを感じないようにするため、約500 $\mu$ m以下、好ましくは約400 $\mu$ m以下にするのが望ましい。例えば約100 $\mu$ m~約500 $\mu$ m、好ましくは約100 $\mu$ m~約400 $\mu$ mである。

[0035] 「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。

[0036] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤における「細粒」の一態様は、医薬活性成分の放出が制御された細粒であって、細粒の最外層は、HPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層で被覆される。

[0037] 医薬活性成分の放出が制御された細粒(以下、放出制御細粒と称する場合がある)とは、例えば、医薬活性成分を含む核粒上に、放出制御被膜(腸溶性被覆層、拡散制御被覆層あるいはこれらを組み合わせた被膜など)を被覆した細粒、あるいは医薬活性成分が放出制御性マトリックス中に分散した細粒などが挙げられ、活性成分の放出の制御は、活性成分を含有する細粒を、活性成分の放出を制御する膜で被覆して、または活性成分を放出制御性マトリックス中に分散することによって行う。

なお、活性成分の放出が制御された細粒には、pHが約5.5程度で溶解する通常の腸溶性被膜で被覆された細粒も含む。すなわち、放出制御被膜としては、例えばpH5.5程度で溶解するような通常の腸溶性被膜に加え、より高いpH領域で溶解する、pHに依存して溶解する被膜または膜自体は溶解しないが膜自体を通じてあるいは膜に生じた細孔を通じて活性成分を放出する拡散制御被覆層など、より活性成分の放出遅延乃至持続させる機能を有する膜も挙げられる。

放出制御被膜における被膜は、フィルム状の被覆層のみならず、より大きな厚みを持つ被覆層も含み、さらに、完全に内部の核粒もしくは層を被覆する被覆層のみならず、部分的には被覆しない部分はあるが、内部の核粒もしくは層の大部分を被覆する被覆層をも含む。好ましくは、内部の核粒もしくは層の大部分を被覆する被覆層とは、内部の核粒もしくは層の表面の少なくとも80%以上、好ましくは全体を被覆する被膜である。

[0038] 医薬活性成分の放出が制御された細粒の好ましい1つの態様として、少なくとも1つの医薬活性成分を含む核粒上に放出制御被膜を被覆した細粒があげられる。

[0039] このような有核細粒は、不活性担体を核として、その上に医薬活性成分をコーティングすることにより、または医薬活性成分と通常製剤化に用いられる賦形剤を用いて造粒することにより得られる。例えば特開昭63-301816号公報に記載の方法によって製造することができる。

該「核」の平均粒子径は、約40~350 $\mu$ m、好ましくは約50~250 $\mu$ m、より好ましくは約100~250 $\mu$ m、特に好ましくは約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5ml/g以下、好ましくは4ml/g、より好ましくは3ml/g以下である。

該「核」として使用される不活性担体としては、例えば、(1)結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品、(2)75~300  $\mu$ mの球形結晶セルロース(セルフピア、旭化成(株)製)、(3)乳糖(9部)と $\alpha$ デンプン(1部)による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250  $\mu$ m以下の微粒、(5)スプレーチ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、自体公知の粉砕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。

[0040] 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)、(iv)結晶セルロース(5部)と乳糖(5部)とによる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約50重量%以上含有するものが挙げられる。結晶セルロースを約20~50重量%、好ましくは約40~50重量%および乳糖を約50~80重量%、好ましくは約50~60重量%含有するものが好ましい。

[0041] 該「球形結晶セルロース」としては、例えば、セルフピア(CP-203(粒子径150~300  $\mu$ m)、CP-102(粒子径106~212  $\mu$ m)、SCP-100(粒子径75~212  $\mu$ m)、旭化成(株)製)などが挙げられる。

本発明に用いられる核としては、球形結晶セルロースもしく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、100～250  $\mu$  mの球形結晶セルロースもしくは結晶セルロース(4.5部)と乳糖(5.5部)とによる100～200  $\mu$  mの球形造粒品である。

後述の(1)核粒上に、腸溶性被覆層を有する細粒や、(2)核粒上に、拡散制御被覆層を有する細粒、あるいは核粒上に、腸溶性被覆層と拡散制御被覆層とを組み合わせた被膜を有する細粒などのように、不活性担体の核上に活性成分をコーティングすることにより核粒を得る場合には、例えば遠心転動造粒機(CF-mini、CF-360、Freund社製)あるいは転動造粒装置(MP-10、パウレック社製)などを用い、湿式造粒により活性成分含有核粒を調製することができる。また結合剤等を含む溶液を不活性担体の核上に噴霧等にて添加しながら活性成分を散布してコーティングしてもよい。製造装置は限定されないが、例えば、後者のコーティングにおいては遠心転動造粒装置等を用いて製造するのが好ましい。上記の2種の装置によるコーティングを組み合わせ実施して活性成分を2段階でコーティングしてもよい。不活性担体核を用いない場合には、乳糖、白糖、マンニトール、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤と活性成分をHPMC、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、マクロゴール、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などの結合剤を用い、必要ならばカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム(Ac-Di-Sol、FMC International社製)、ポリビニルピロリドン、L-HPCなどの崩壊剤を加えて攪拌造粒機、湿式押し出し造粒機、流動層造粒機などで製造することにより得られる。

[0042] 本発明において、医薬活性成分(特に、酸に不安定な医薬活性成分)を製剤中で安定化するために、塩基性無機塩を粒体中、具体的には医薬活性成分を含有する粒核上に配合することが好ましい。塩基性無機塩は、医薬活性成分に接触させることが望ましく、好ましくは活性成分と均一に混合して用いられる。

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(例、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウ

ム、炭酸水素カリウム、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。

塩基性無機塩の使用量は、塩基性無機塩の種類により適宜選択すればよく、医薬活性成分に対して、例えば0.3~200重量%、好ましくは1~100重量%、さらに好ましくは10~50重量%、最も好ましくは20~40重量%である。

[0043] 活性成分含有核粒には後述する放出制御被膜を被覆する前にコーティングを施して中間被覆層を設け、このような粒子を核粒としてもよい。主薬が、例えば、PPIなど酸に不安定な医薬活性成分である場合など、中間被覆層を設けて活性成分含有核粒と放出制御被膜との直接の接触を遮断することは、薬剤の安定性の向上を図る上で好ましい。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。

[0044] 中間被覆層用のコーティング物質としては、例えば、L-HPC、ヒドロキシプロピルセルロース、HPMC(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などの高分子基剤に、ショ糖〔精製白糖(粉碎したもの(粉糖)や粉碎しないもの)等]、コーンスターチなどの澱粉糖、乳糖、蜂蜜および糖アルコール(D-マンニトール、エリスリトールなど)等の糖類を適宜配合したものなどが挙げられる。好ましくはL-HPC、HPMC、D-マンニトール、またはこれらの混合物である。中間被覆層には、この他にも下記する製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))を適宜加えてもよい。

中間被覆層の被覆量は、核粒(主薬を含有する粒子)1重量部に対して、通常、約0.02重量部~約1.5重量部、好ましくは約0.05~約1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などで希釈し、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。

[0045] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤が含有する医薬活性成分の放出が制御された細粒としては、このような核粒上に、腸溶性被覆層および/または拡散制御被覆層を有する細粒、あるいは活性成分が放出制御性マトリックス中に分散した細粒であることが望ましい。

[0046] 本発明における放出制御被膜は、腸溶性被覆層および拡散制御被覆層を被覆した形態が挙げられる。また本発明における放出制御被膜は、腸溶性被覆層および拡散制御被覆層を組み合わせる被膜の形態も挙げられる。

[0047] (1)核粒上に、腸溶性被覆層を有する細粒

好ましい細粒の態様としては、前記核粒上に放出制御被膜を被覆した細粒であって、該被膜には腸溶性被覆層を有する細粒が好ましい。本発明における腸溶性被覆層は、pH依存的に溶解/溶出し、放出を制御するコーティング物質を含む層であり、該物質が腸溶性被覆層を形成する。ここで、「pH依存的」とは、一定のpH以上の環境で溶解/溶出し、医薬活性成分を放出することをいう。通常腸溶性被覆層ではpH5.5程度で溶出し、薬物の放出が開始するが、本発明における腸溶性被覆層は、より高いpH、好ましくはpH6.0以上7.5以下、より好ましくはpH6.5以上7.2未満のpHで溶解/溶出し、胃での薬物放出をより抑制する高分子物質を含有するものが好ましい。

[0048] 本発明の製剤においては、腸溶性被覆層は、核粒上に形成された上述した中間被覆層を介して形成されていてもよい。

本発明における腸溶性被覆層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55、HP-50、信越化学(株)製)、セルロース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(CMEC、フロイント産業(株)製)、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体(Eudragit L100(メタクリル酸コポリマーL)もしくはEudragit S100(メタクリル酸コポリマーS)、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55(乾燥メタクリル酸コポリマーLD)もしくはEudragit L30D-55(メタクリル酸コポリマーLD)、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体(Eudragit FS30D、Rohm社製)、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(HPMCAS 信越化学(株)製)、ポリビニルアセテートフタレート、シェラックなどのポリマーを医薬活性成分の放出をpH依存的に制御するためのコーティング物質として含み、好ましくはメタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体などである。これらのコーティング物質は、2種以上(好ましくは2~3種)混合して用いてもよい。

すなわち本発明における腸溶性被覆層は、医薬活性成分の放出条件が異なる2種類以上の被膜を有してもよく、該被膜は、それぞれヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロース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、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、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、ポリビニルアセテートフタレートおよびシエラックからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物である。好ましくはメタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体からなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物である。

[0049] さらに上記した腸溶性被覆層のコーティング物質としてのポリマーを2種以上(好ましくは2~3種)組み合わせて、順次コーティングして多層にしてもよい。異なるpH範囲で溶解する2種類以上の被膜を有するように、例えばpH6.0以上で溶解するポリマーとpH7.0以上で溶解するポリマーを組み合わせて用いてもよい。例えば、pH6.0以上で溶解するポリマーとpH7.0以上で溶解するポリマーを1:0.5~1:5の割合で組み合わせて用いられる。

さらに本発明における腸溶性被覆層には必要に応じてポリエチレングリコール、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、安定化剤などを用いてもよい。例えば可塑剤がクエン酸トリエチルの場合には、クエン酸トリエチルの量を増やすことにより腸溶性被覆層の被覆量が減少し、それによって細粒の小型化が図れ、製剤全体の小型化を実現できる。放出制御のために用いられるコーティング物質の量は核粒に対して5%~200%、好ましくは20%~100%、より好ましくは30%~90%である。このようにして得られた活性成分の放出が制御された細粒からの活性成分の溶出はpH1.2液中での溶出率が2時間で10%以下、pH6.8液中での溶出率が1時間で5%以下かつ8時間で60%以上であることが望ましい。

[0050] このようにして得られた放出制御被膜を有する細粒上に、ポリエチレンオキサイド(PEO、例えばPolyox WSR303 (分子量7000000)、Polyox WSR Coagulant (分子量5000000)、Polyox WSR 301 (分子量4000000)、Polyox WSR N-60K (

分子量2000000)、Polyox WSR 205 (分子量600000) ; Dow Chemical社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルロース(CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、カルボキシビニルポリマー(ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製;カーボポール943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆した細粒としてもよい。

[0051] (2)核粒上に、拡散制御被覆層を有する細粒

医薬活性成分の放出が制御された細粒としては、活性成分を含有する核粒上に、放出制御被膜を被覆した細粒であって、該被膜には拡散制御被覆層を有する細粒が挙げられる。本発明における拡散制御被覆層とは、拡散により活性成分放出を制御する作用を奏する層である。このような拡散制御被覆層は拡散制御膜形成ポリマーを含む。拡散制御膜形成ポリマーとしては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(Eudragit RS (アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS)もしくは Eudragit RL(アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRL)、Rohm社製)、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit NE30D、Rohm社製)、エチルセルロースなどが挙げられる。好ましくはアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体である。これらの拡散制御膜形成ポリマーは1種または2種以上混合して使用することもできる。

これらの拡散制御被覆層における拡散制御膜形成ポリマーは2種以上を適当な比率で混合してもよく、HPMC、HPC、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール6000、乳糖、マンニトール、有機酸などの親水性ポア形成物質と一定の比率で混合して用いることもできる。

[0052] また本発明における放出制御被膜は、腸溶性被覆層および拡散制御被覆層を組み合わせてなる被膜の形態も挙げられる。医薬活性成分の放出が制御された細粒としては、上記拡散制御被覆層と前記(1)の腸溶性被覆層とを組み合わせた放出制



御被膜を被覆した形態にしてもよい。このような形態としては、例えば(i)活性成分を含有する核粒上に、腸溶性被覆層を被覆した上に、さらに拡散制御被覆層を被覆した形態、(ii)活性成分を含有する核粒上に、拡散制御被覆層を被覆した上に、さらに腸溶性被覆層を被覆した形態、および(iii)活性成分を含有する核粒上に、前記の腸溶性被覆層を形成させるための医薬活性成分の放出をpH依存的に制御するためのコーティング物質と拡散制御被覆層を形成させるための前記拡散制御膜形成ポリマーとの混合物を被覆した形態などが挙げられる。

前記(i)および(ii)の被覆層は必要に応じ多層にすることもできる。前記(iii)の医薬活性成分の放出をpH依存的に制御するためのコーティング物質と拡散制御膜形成ポリマーは全体に均一に混合されていても良いし、一部不均一であっても良い。医薬活性成分の放出をpH依存的に制御するためのコーティング物質と拡散制御膜形成ポリマーの混合比率は1:10~10:1、より好ましくは1:5~10:1、さらに好ましくは1:1~9:1である。

[0053] さらに一定のラグタイム後に活性成分が放出されるように制御した細粒を得るには、上記の拡散制御被覆層をコーティングする前に、崩壊剤等の膨潤性物質をあらかじめコーティングして活性成分含有核粒と放出制御被膜との間に崩壊剤層を設けてもよい。例えば、活性成分を含む核粒上にクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol、FMC International社製)、カルメロースカルシウム (ECG505、五徳薬品製)、クロスポビドン (ISP Inc)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学(株)製)などの膨潤性物質を1次コーティングし、さらにアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 (Eudragit RS もしくは Eudragit RL、Rohm社製)、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体 (Eudragit NE30D、Rohm社製)、エチルセルロースなどを単独もしくは混合して、さらには HPMC、HPC、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール6000、乳糖、マンニトール、有機酸などの親水性ポア形成物質と一定の比率で混合した拡散制御膜を2次コーティングするのが好ましい。

[0054] このような2次コーティング物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55、HP-50、信越化学(株)製)、セルロース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(CMEC、フロイント産業(株)製)、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体(Eudragit L100(メタクリル酸コポリマーL)もしくはEudragit S100(メタクリル酸コポリマーS)、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55(乾燥メタクリル酸コポリマーLD)もしくはEudragit L30D-55(メタクリル酸コポリマーLD)、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体(Eudragit FS30D、Rohm社製)、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(HPMCAS 信越化学(株)製)、ポリビニルアセテートフタレート、シェラックなどのpH依存的に活性成分を放出する腸溶性ポリマーでもよい。

拡散制御による放出制御のために用いられるコーティング物質の量は核粒に対し1%~200%、好ましくは2%~100%、より好ましくは5%~60%が望ましい。

[0055] さらにコーティングには必要に応じてポリエチレングリコール、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、安定化剤などを用いてもよい。このようにして得られた活性成分放出制御細粒上に、ポリエチレンオキサイド(PEO、例えばPolyox WSR303(分子量7000000)、Polyox WSR Coagulant(分子量5000000)、Polyox WSR 301(分子量4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量2000000)、Polyox WSR 205(分子量600000); Dow Chemical社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルロース(CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、カルボキシビニルポリマー(ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製;カーボポール943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆した細粒を放出制御細粒としてもよい。

[0056] 前記(1)核粒上に、腸溶性被覆層を有する細粒や、(2)核粒上に、拡散制御被覆層を有する細粒において、活性成分の放出条件が異なる2種類以上の放出制御被膜を有する細粒とする場合、該放出制御被膜間に活性成分を含有する層を設けてもよい。このような放出制御被膜間に活性成分を含む多層構造の態様として、放出制

御被膜により活性成分の放出が制御された細粒上に医薬活性成分をコーティングし、その後上述したような放出制御被膜をさらにコーティングした細粒が挙げられる。

[0057] (3) 医薬活性成分が放出制御性マトリックス中に分散した細粒

医薬活性成分の放出が制御された細粒のもう1つの形態としては、活性成分が放出制御性マトリックス中に分散した細粒であってもよい。このような放出制御細粒は、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ステアリン酸、ステアリアルアルコールなどのワックス類やポリグリセリン脂肪酸エステルなどの疎水性担体中に活性成分を均一に分散させることによって製造することができる。マトリックスとは担体中に活性成分が均一に分散している組成物のことであり、必要ならば、製剤調製に一般的に用いられる乳糖、マンニトール、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤を医薬活性成分とともに分散させてもよい。さらにこのマトリックス中に活性成分、賦形剤とともに水と接触することにより粘性のゲルを生じるポリオキシエチレンオキサイド、架橋型アクリル酸ポリマー(ハイビスワコー(R)103, 104, 105、カーボポール)、HPMC、HPC、キトサンなどの粉末を分散させてもよい。

調製方法としては、自体公知のスプレードライ、スプレーチリング、熔融造粒などの方法により調製することができる。

[0058] このようにして得られた活性成分放出制御細粒上に、ポリエチレンオキサイドポリエチレンオキサイド(PEO、例えばPolyox WSR303 (分子量7000000)、Polyox WSR Coagulant (分子量5000000)、Polyox WSR 301 (分子量4000000)、Polyox WSR N-60K (分子量2000000)、Polyox WSR 205 (分子量600000) ; Dow Chemical社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、Metlose 90SH 10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルロース(CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、カルボキシビニルポリマー(ハイビスワコー(R)103, 104, 105、和光純薬(株)製;カーボポール943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆した細粒を放出制御細粒としてもよい。

放出制御細粒は上記したような各種の放出制御性膜や放出制御性マトリックスなどを組み合わせて有する形態にしてもよい。

[0059] 前記したような医薬活性成分の放出が制御された細粒を得た後に、その最外層をヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)を含有してなる被覆層で被覆(オーバーコート)することにより、打錠時における細粒の破損を抑制し得る「細粒」を得ることができる。

[0060] 「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重量%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重量%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-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。

該「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7～50  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは約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。

HPMCとしては、例えばヒプメロースTC-5〔信越化学(株)製〕などが挙げられる。

[0061] 本発明において、最外層における被覆層は、医薬活性成分を含む細粒の表面全体を、0.5~100 $\mu$ m、好ましくは1~50 $\mu$ m、より好ましくは2~30 $\mu$ mの厚みで覆う層であることが好ましく、細粒全体に対し、HPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層の被覆量は1~20重量%、好ましくは3~10重量%である。最外層における被覆層にはHPMCおよびL-HPCに加え、製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))などを含んでいてもよいが、最外層における被覆層においてHPMCは9~91重量%、L-HPCは9~91重量%含有するのが望ましい。

本発明の製剤において、細粒の最外層の被覆層におけるHPMCとL-HPCの重量比は10:1~1:10、好ましくは5:1~1:5である。

HPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層は、攪拌造粒機、流動層造粒機などを用いて自体公知の方法でコーティングすることができる。

[0062] 投薬後、より早い血中濃度の立ち上がり、あるいはより早い薬効の発現を得るため、長時間治療有効濃度を持続させるため、投与回数の低減のため、低投与量で有効に治療するため、血中濃度の立ち上がりに起因する副作用を軽減するために本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、医薬活性成分の放出速度が異なる2種以上(好ましくは2~3種)の細粒を含有してもよい。

[0063] 本発明における細粒の大きさは、約500 $\mu$ m以下、好ましくは約400 $\mu$ m以下(例えば、約100 $\mu$ m~約500 $\mu$ m、好ましくは約100 $\mu$ m~約400 $\mu$ m)である。放出速度が異なる2種以上の細粒を用いることによって、細粒からの活性成分の放出が連続的にあるいはパルス的に制御された製剤をデザインすることもできる。医薬活性成分の放出速度が異なるそれぞれの細粒には同一の医薬活性成分を含有してもよいが、他の医薬活性成分を含有させた合剤としてもよい。

[0064] すなわち、本発明は、(1)細粒の最外層が、HPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒と(2)医薬活性成分の放出速度が(1)の細粒とは異なる細粒を組み合わせた口腔内崩壊性固形製剤も提供する。

[0065] 例えば、本発明の製剤として、(1)細粒の最外層が、HPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒Aおよび(2)医薬活性成分の放出速度が(1)の細粒とは異なる細粒Bを含有する口腔内崩壊性固形製剤が挙げられる。該製剤を一例として詳述するが、これに限定されるものではない。

細粒Aは、前述の、細粒の最外層がHPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒である。

[0066] 上記本発明の製剤において、細粒Aの医薬活性成分と細粒Bの医薬活性成分が同一であっても異なってもよい。好ましくは該成分が同一の場合である。

[0067] 医薬活性成分の放出速度が細粒Aとは異なる細粒Bの一例を以下に示す。

本発明における細粒Bの平均粒径は、本発明の口腔内崩壊性固形製剤を服用時にザラツキ感や粉っぽさを感じないようにするため、約500  $\mu$ m以下、好ましくは約400  $\mu$ m以下(例えば、約100  $\mu$ m～約500  $\mu$ m、好ましくは約100  $\mu$ m～約400  $\mu$ m)である。

細粒Bにおける医薬活性成分は、例えば細粒B100重量部に対して1～50重量部、好ましくは2～20重量部用いられる。

本発明の製剤における細粒Aと細粒Bにおける医薬活性成分の重量比は1:10～10:1である。

[0068] 医薬活性成分がPPIなどの酸に不安定な医薬活性成分である場合、該医薬活性成分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、細粒Aと同様のものが挙げられる。

塩基性無機塩の使用量は、塩基性無機塩の種類により適宜選択すればよく、医薬活性成分に対して、例えば0.3～200重量%、好ましくは1～100重量%、さらに好ましくは10～50重量%、最も好ましくは20～40重量%である。

[0069] 細粒Bは医薬活性成分を含む核または含まない核を含んでいてもよい。このような核としては、細粒Aが含有していてもよい不活性担体と同様のものが挙げられる。

核は、医薬活性成分などでコーティングされた後、さらに味・臭気のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法によってコーティングされていて

もよい。この場合のコーティング剤としては、腸溶性被覆層を形成する目的で用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、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、メタクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit) L30D-55(商品名;ローム社製)、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、シェラックなどの水系腸溶性高分子基剤;メタクリル酸共重合体〔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挙げられる。これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。

[0070] 具体例として、本発明における細粒Bは、医薬活性成分を含有する核粒上に腸溶性被覆層を有する形態が挙げられる。本発明における細粒Bの腸溶性被覆層には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、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、メタクリル酸共重合体、カルボキシメチルエチルセルロースおよびシェラックから選ばれる1種または2種以上の水系腸溶性高分子基剤を含有する。

また腸溶性被覆層は、水系腸溶性高分子基剤および徐放性基剤、必要により可塑剤などを組み合わせて形成するのが好ましい。

水系腸溶性高分子基剤として好ましくは、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、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、カルボキシメチルエチルセルロースが挙げられる。

本発明における細粒Bの腸溶性被覆層は、通常pH5.0以上pH6.0以下の範囲で溶解する高分子物質を含有する。

また本発明における細粒Bの腸溶性被覆層には、徐放性基剤が含まれていてもよい。徐放性基剤として好ましくは、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体などのメタクリル酸共重合体、エチルセルロースが挙げられる。

上記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。

[0071] 細粒Bは、公知の造粒法により製造することもできる。

「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。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、トップスプレー方式、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。

[0072] より具体的には、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)を用いて、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核に、医薬活性成分(例えば、酸に不安定な医薬活性成分)と、必要に応じ、塩基性無機塩、結合剤、滑沢剤、賦形剤、水溶性高分子などを被覆する方法により医薬活性成分を含有する核粒が得られる。

塩基性無機塩、結合剤、滑沢剤、賦形剤は前記したものなどが用いられる。

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(例、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、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)などが挙げられる。

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、HPMC、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、L-HPC等が挙げられる。

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、ステアリン酸等が挙げられる。

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



該「水溶性高分子」としては、例えば、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等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等〕、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、HPMC、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等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、グアーガム等〕等が挙げられる。

[0073] 核は、医薬活性成分を含んでいてもよいが、医薬活性成分を含む被覆層により、その活性成分の放出性をコントロールできるので、核は活性成分を含んでいなくてもよい。

核は、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。

核に対する被覆層の割合は、医薬活性成分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、50～400重量部である。

被覆層は複数の層で形成されていてもよい。複数の被覆層を構成する、医薬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、上述の医薬活性成分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、核に対する医薬活性成分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、医薬活性成分および添加剤の割合により異なるが、通常、0.1～50重量%、好ましくは0.5～10重量%である。

[0074] 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、医薬活性成分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、各層の活性成分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0.1～50重量%含む限り、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医薬活性成分を配合する場合、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核粒組成物が得られる。組成物の形状は、通常、核に対応しているので、略球形の核粒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、核粒組成物が得られる。

[0075] 前記核粒組成物は、上記と同様の造粒法に従い、医薬活性成分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(オーバーコート)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、例えば上記したような水系腸溶性高分子基剤、徐放性基剤、可塑剤などを組み合わせて、該医薬活性成分を含む組成物の表面全体を、20~70  $\mu$  m、好ましくは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。本発明における細粒Bにおいては、腸溶性被覆層は細粒全体の30~70重量%、好ましくは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。

[0076] 細粒Bの最外層もまた、細粒Aと同様にHPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層で被覆されていてもよい。このような最外層にHPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層を被覆する場合の被覆方法は前記した細粒Aと同様にして実施できる。

[0077] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤(例、錠剤)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(単一の細粒、あるいは上記細粒Aおよび細粒Bなどの2~3種の細粒)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、さらに所望により乾燥する方法が挙げられる。

[0078] 「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、例えばバーチカルグラニューターVG10(パウレック社製)、万能練合機(畑鉄工所製)、流動層造粒機LAB-1、FD-3S(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。

湿式打錠により製造する方法としては、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。

「成形」は、例えば固形製剤が錠剤である場合、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、 $0.5 \sim 3 \text{ ton/cm}^2$ 、好ましくは $1 \sim 2 \text{ ton/cm}^2$ の圧力で打錠することにより行われる。

「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。

[0079] 細粒以外に配合させる添加剤としては、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、酸味剤、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤などを添加、混合して圧縮成形することにより経口投与用の口腔内崩壊性固形製剤とすることができる。また、医薬活性成分の水分散液を鋳型(例えば、PTP成型ポケット)に分注し、凍結乾燥機や通風乾燥機などにより乾燥後、ヒートシールすることによって鋳型錠とすることもできる。

[0080] 該「水溶性糖アルコール」は、糖アルコール1gを水に加え、 $20^\circ\text{C}$ 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。

該「水溶性糖アルコール」としては、例えばマンニトール、ソルビトール、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。

水溶性糖アルコールは、全体の製剤100重量部に対して通常、約3～50重量部、好ましくは約5～30重量部用いられる。

[0081] 該「結晶セルロース」としては、 $\alpha$ -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KG 801、セオラスKG 802、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-591(結晶セルロース・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またはセオラスKG 802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、全体の製剤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。

該「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」とは、上述した通りである。

[0082] 細粒以外の添加剤として使用される、HPC基含量が5.0～7.0重量%のL-HPCあるいはHPC基含量が7.0～9.9重量%の該L-HPC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、全体の製剤100重量部に対して通常、約1～50重量部、好ましくは約1～40重量部、さらに好ましくは1～20重量部用いられる。

[0083] 結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、HPMC、結晶セルロース、 $\alpha$ 化デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。これらの結合剤は2種類以上、適宜の割合で混合して用いられてもよい。該

結合剤として結晶セルロースを用いる場合、優れた口腔内速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。ここで、結晶セルロースとしては、 $\alpha$ -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。結晶セルロースの具体例としては、例えばセオラスKG 801、セオラスKG 802、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-A591NF(結晶セルロース・カルメロースナトリウム)、アビセルRC-591(結晶セルロース・カルメロースナトリウム)等が挙げられる。中でも、高成形性結晶セルロースと呼ばれているセオラスKG 801またはセオラスKG 802が好適に用いられる。これら結晶セルロースは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、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、細粒を含まない固形製剤の場合は、全体の製剤100重量部に対して、例えば1~50重量部、好ましくは2~40重量部、さらに好ましくは2~20重量部用いられる。

[0084] 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。

発泡剤としては、例えば重曹などが挙げられる。

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、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

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、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。

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。該滑沢剤としてポリエチレングリコールを用いる場合、医薬成分の経日的分解が抑制された安定な固形製剤を得ることができる。この際、ポリエチレングリコールは、全体の製剤100重量部に対して、例えば0.01~10重量部、好ましくは0.1~5重量部用いられる。

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。

安定化剤としては、塩基性医薬成分の場合には塩基性物質が、酸性医薬成分の

場合には酸性物質が挙げられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール( $\beta$ -D-マンニトールなど)、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。

[0085] 崩壊剤としては、例えばクロスポビドン[ISP Inc.(米国)、BASF(ドイツ)製]、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;ヒドロキシプロピルセルロース、L-HPC;カルボキシメチルスターチナトリウム(松谷化学(株));コーンスターチ等が挙げられ、中でも、クロスポビドンが好適に用いられる。これら崩壊剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

該クロスポビドンは、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称される架橋された重合物であればいずれでもよく、通常分子量1,000,000以上のクロスポビドンが用いられる。市販品として入手可能なクロスポビドンの具体例としては、例えばクロスリンクト(架橋)ポビドン、コリドンCL[BASF(ドイツ)製]、ポリプラスドンXL、ポリプラスドンXL-10、INF-10[ISP Inc.(米国)製]、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などが挙げられる。

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

このような崩壊剤は、全体の製剤100重量部に対して、例えば0.1~20重量部、好ましくは1~10重量部、さらに好ましくは3~7重量部用いられる。

[0086] 原料粉体や粒体を打錠する場合、室温で実施してもよいが、室温以上の温度(約25°C~約40°C)で加温打錠してもよい。本明細書中、「室温」とは、通常錠剤の製造において打錠を行う室内の温度をいい、その温度は通常約20°C~約25°Cをいう。

本発明の固形製剤は、好ましくは平均粒径が約500 $\mu$ m以下の細粒を含有し、かかる固形製剤は平均粒子径が約500 $\mu$ m以下の細粒を打錠することによって製造することができる。

[0087] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤の剤形としては、例えば錠剤(口腔内崩壊錠、水中崩壊錠)が好ましい。中でも、口腔内急速崩壊錠が好ましい。

口腔内崩壊錠などの錠剤は、その直径を6.5~20mm、好ましくは8~14mmにすると、服用の取り扱いが有利である。

医薬活性成分の放出速度が異なる2種以上(好ましくは2~3種)の細粒を含有する製剤の場合、服用しやすい大きさである限り、それぞれの細粒およびその他の添加剤の含有量は特に限定されない。

本発明の(1)細粒の最外層が、HPMCおよびL-HPCを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒Aおよび(2)医薬活性成分の放出速度が(1)の細粒とは異なる細粒Bを含有する口腔内崩壊性固形製剤の場合、さらに添加剤を含有してもよい。その場合は、製剤全体に対し、細粒Aを10~50重量%、細粒Bを10~30重量%および添加剤を20~80重量%含有する製剤が望ましい。

また上記細粒Aおよび細粒Bを含有する口腔内崩壊性固形製剤に使用する添加剤としては、上述したものが挙げられるが、なかでも水溶性糖アルコール、崩壊剤等が好ましく使用される。水溶性糖アルコールおよび崩壊剤の定義、具体例、含有量等は上述した通りである。

[0088] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤の全重量は、約1000mg以下、好ましくは500~900mgである。

[0089] 本発明の製剤の口腔内崩壊時間(健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液のみで固形製剤が完全に崩壊するまでの時間)は、約90秒以内、好ましくは1分以内、より好ましくは5~50秒、さらに好ましくは5~40秒、特に好ましくは5~35秒である。

本発明の製剤の水中崩壊時間は、通常90秒以内、好ましくは1分以内、より好ましくは5~40秒、さらに好ましくは5~30秒、特に好ましくは5~25秒である。

また、本発明の製剤の強度(錠剤硬度計による測定値)は、通常約10N~約150N(約1kg~約15kg)である。

本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、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。

[0090] また、口腔内崩壊性固形製剤(例、錠剤)の投与量は、医薬成分、投与対象、疾患の種類等により異なるが、医薬活性成分としての投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。

例えば医薬成分がランソプラゾールまたはその光学活性体である場合、本発明の製剤は、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、食道炎を伴わない胃食道逆流症(symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (symptomatic GERD))等の治療および予防;H.ピロリ除菌または除菌の補助;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の治療および予防;手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防;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、ランソプラゾールまたはその光学活性体として0.5~1500mg/日、好ましくは5~500mg/日、より好ましくは5~150mg/日である。なお、ランソプラゾールまたはその光学活性体は他の薬剤(抗腫瘍剤、抗菌剤等)と併用してもよい。とりわけ、エリスロマイシン系抗生物質(例、クラリスロマイシン等)、ペニシリン系抗生物質(例、アモキシシリン等)、イミダゾール系化合物(例、メロニダゾール等)から選ばれる抗菌剤と併用することによりH.ピロリ除菌にすぐれた効果が達成できる。

[0091] 本発明の製剤において、医薬活性成分としてランソプラゾールまたはその光学活性体などのPPIを用いる場合、投薬後、0.5時間後の胃内平均pHが4以上であり、該pH以上に14時間以上保持するように放出制御された製剤が望ましい。

[0092] 医薬活性成分がボグリボースである場合、本発明の製剤は、肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症、糖尿病等の治療および予防に有用であり、その投与量は、成人1人(60kg体重)あたり、ボグリボースとして0.01~30mg/日、好ましくは0.01~10mg/



日、より好ましくは0.1～3mg/日である。該錠剤は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

[0093] 本発明においては、医薬活性成分の放出が制御された細粒および添加剤を打錠して製造される口腔内崩壊錠であって、細粒の最外層をヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)を含有してなる被覆層で被覆することを特徴とする、打錠時における細粒の破損を抑制する方法を提供する。該方法によれば、細粒が破損することによる医薬活性成分の苦味のマスキング効果の低減や耐酸性の低下を防ぐことができる。

[0094] 以下、調製例および実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の製剤の実施例で用いられる成分としては、第十五改正日本薬局方適合品を用いた。なお、特記しない限り、以下の%は重量%を示す。また、以下の調製例および実施例において化合物Xは(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールである。

## 実施例

[0095] 調製例1

### 核粒の調製

放出制御細粒Aの核となる核粒の調製を以下のように行った。精製水(640g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5EW、50g)を添加して溶解し、この溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、25g)および炭酸マグネシウム(50g)を添加して分散した。得られた分散液に化合物X(150g)を均一に分散させコーティング液を得た。この化合物X含有コーティング液(793g)を、乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105T、130g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40℃、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約6g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125μm～500μmの核粒を得た。

## [0096] [核粒85mg中の組成]

乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105T)	30mg
化合物X	30mg
炭酸マグネシウム	10mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg
計	85mg

## [0097] 調製例2

## 中間層コーティング細粒の調製

調製例1で得られた細粒(核粒)に中間層コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング溶液は、精製水(540g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(16.8g)およびマンニトール(16.8g)を溶解し、得られる溶液に酸化チタン(7.2g)、タルク(7.2g)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、12g)を分散させ製造した。この中間層コーティング液(500g)を、調製例1で得られた細粒(170g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約60°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約2.5g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm~500 μmの中間層コーティング細粒を得た。

## [0098] [中間層コーティング細粒110mg中の組成]

調製例1の細粒	85mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	7mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
タルク	3mg
酸化チタン	3mg

マンニトール	7mg
計	110mg

## [0099] 調製例3

## 腸溶性細粒の調製

精製水(165.2g)と無水エタノール(1487g)との混液にメタクリル酸コポリマーS(108g)およびクエン酸トリエチル(21.6g)を溶解し、得られる溶液にタルク(54g)を分散させコーティング溶液を製造した。調製例2で得た細粒(100g)に、上記コーティング溶液(1530g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35℃、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、pH依存的(一定のpH以上の環境で活性成分を放出する)に溶解する放出制御膜をコーティングした。得られた細粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125μm~500μmの腸溶性細粒を得た。

## [0100] [腸溶性細粒278.3mg中の組成]

調製例2の細粒	110mg
メタクリル酸コポリマーS	99mg
タルク	49.5mg
クエン酸トリエチル	19.8mg
計	278.3mg

## [0101] 調製例4

## 最外層被覆細粒の調製

精製水(187.2g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(10.45g)を溶解し、得られる溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、5.15g)を分散させコーティング溶液を製造した。調製例3で得た細粒(130g)に、上記コーティング溶液(169g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40℃、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg

、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約3.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、最外層被覆層をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125  $\mu$ m～500  $\mu$ mの最外層被覆細粒を得た。

[0102] [最外層被覆細粒306.13mg中の組成]

調製例3の細粒	278.3mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	18.55mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9.28mg
計	306.13mg

[0103] 調製例5

腸溶性細粒の調製

精製水(91.8g)と無水エタノール(826.2g)との混液にメタクリル酸コポリマーS(60g)およびクエン酸トリエチル(12g)を溶解し、得られる溶液にタルク(30g)を分散させコーティング溶液1を製造した。また、精製水(91.8g)と無水エタノール(826.2g)との混液にメタクリル酸コポリマーS(60g)およびクエン酸トリエチル(12g)を溶解し、得られる溶液にステアリン酸マグネシウム(30g)を分散させコーティング溶液2を製造した。調製例2で得た細粒(100g)に、上記コーティング溶液1(850g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングし、引き続き、上記コーティング溶液2(170g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、pH依存的(一定のpH以上の環境で活性成分を放出する)に溶解する放出制御膜をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125  $\mu$ m～500  $\mu$ mの腸溶性細粒を得た。

[0104] [腸溶性細粒222.2mg中の組成]

調製例2の細粒	110mg
メタクリル酸コポリマーS	66mg

タルク	27.5mg
ステアリン酸マグネシウム	5.5mg
クエン酸トリエチル	13.2mg
計	222.2mg

## [0105] 調製例6

## 最外層被覆細粒の調製

精製水(187.2g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(10.45g)を溶解し、得られる溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、5.15g)を分散させコーティング溶液を製造した。調製例5で得た細粒(130g)に、上記コーティング溶液(169g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約3.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、最外層被覆層をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125μm~500μmの最外層被覆細粒を得た。

## [0106] [最外層被覆細粒244.42mg中の組成]

調製例5の細粒	222.2mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	14.81mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.41mg
計	244.42mg

## [0107] 調製例7

## 核粒の調製

放出制御細粒Aの核となる核粒の調製を以下のように行った。精製水(460.8g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5EW、36g)を添加して溶解し、この溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、18g)および炭酸マグネシウム(36g)を添加して分散した。得られた分散液に化合物X(108g)を均一に分散させコーティング液を得た。この化合物X含有コーティング液(565.6g)を、結晶セルロース粒(セルフィアCP203、170g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR

ーAーFLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約6g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm～500 μmの核粒を得た。

[0108] [核粒110mg中の組成]

結晶セルロース粒(セルフィアCP203)	55mg
化合物X	30mg
炭酸マグネシウム	10mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg
計	110mg

[0109] 調製例8

中間層コーティング細粒の調製

調製例7で得られた細粒(核粒)に中間層コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIRーAーFLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング溶液は、精製水(496.8g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(16.8g)およびマンニトール(12g)を溶解し、得られる溶液に酸化チタン(7.2g)、タルク(7.2g)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LーHPCー32W、12g)を分散させ製造した。この中間層コーティング液(460g)を、調製例7で得られた細粒(170g)に、転動流動層コーティング装置(SPIRーAーFLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約60°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約2.5g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm～500 μmの中間層コーティング細粒を得た。

[0110] [中間層コーティング細粒139.76mg中の組成]

調製例7の細粒	110mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	9.06mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.47mg
タルク	3.88mg
酸化チタン	3.88mg
マンニトール	6.47mg
計	139.76mg

## [0111] 調製例9

## 放出制御細粒の調製

精製水(97.2g)と無水エタノール(874.8g)との混液にメタクリル酸コポリマーS(42g)、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS(18g)およびクエン酸トリエチル(18g)を溶解し、得られる溶液にタルク(30g)を分散させコーティング溶液を製造した。調製例8で得た細粒(100g)に、上記コーティング溶液(900g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、放出制御膜をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125μm~500μmの放出制御細粒を得た。

## [0112] [放出制御細粒215.23mg中の組成]

調製例8の細粒	139.76mg
メタクリル酸コポリマーS	29.35mg
アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS	12.58mg
タルク	20.96mg
クエン酸トリエチル	12.58mg
計	215.23mg

## [0113] 調製例10

## 最外層被覆細粒の調製

精製水(187.2g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(10.45g)を溶解し、得られる溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、5.15g)を分散させコーティング溶液を製造した。調製例9で得た細粒(130g)に、上記コーティング溶液(169g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約3.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、最外層被覆層をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125 μm~500 μmの最外層被覆細粒を得た。

[0114] [最外層被覆細粒236.76mg中の組成]

調製例9の細粒	215.24mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	14.35mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.17mg
計	236.76mg

[0115] 調製例11

核粒の調製

放出制御細粒Bの核となる核粒の調製を以下のように行った。精製水(640g)にヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、50g)およびマンニトール(75g)を添加して溶解し、この溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、25g)および炭酸マグネシウム(50g)を添加して分散した。得られた分散液に化合物X(75g)を均一に分散させコーティング液を得た。この化合物X含有コーティング液(793g)を、乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105T、130g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約6g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm~500 μmの核粒を得た。



## [0116] [核粒85mg中の組成]

乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105T)	30mg
化合物X	15mg
マンニトール	15mg
炭酸マグネシウム	10mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
計	85mg

## [0117] 調製例12

## 中間層コーティング細粒の調製

調製例11で得られた細粒(核粒)に中間層コーティング液を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング溶液は、精製水(540g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(16.8g)およびマンニトール(16.8g)を溶解し、得られる溶液に酸化チタン(7.2g)、タルク(7.2g)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、12g)を分散させ製造した。この中間層コーティング液(500g)を、調製例11で得られた細粒(170g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約60°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約2.5g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125μm~500μmの中間層コーティング細粒を得た。

## [0118] [中間層コーティング細粒110mg中の組成]

調製例11の細粒	85mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	7mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
タルク	3mg

酸化チタン	3mg
マンニトール	7mg
計	110mg

## [0119] 調製例13

## 腸溶性細粒の調製

精製水(73.7g)にモノステアリン酸グリセリン(2.4g)、ポリソルベート80(0.72g)、赤色ベンガラ(0.05g)を添加し、ホモミキサー(T. K. AUTOHOMOMIXER、特殊機化工業製)を用いて70°Cに加温後、室温まで冷却しモノステアリン酸グリセリンエマルションを得た。精製水(50g)にマクロゴール6000(4.08g)、クエン酸(0.05g)を溶解後、メタクリル酸コポリマーLD(122.08g)およびアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液(13.6g)を添加した。得られる溶液にモノステアリン酸グリセリンエマルションを添加しコーティング溶液を製造した。調製例12で得た細粒(110g)に、上記コーティング溶液(111.1g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、放出制御膜をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125 μm~500 μmの腸溶性細粒を得た。

## [0120] [腸溶性細粒130mg中の組成]

調製例12の細粒	110mg
メタクリル酸コポリマーLD	15.26mg
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー	1.7mg
マクロゴール6000	1.7mg
モノステアリン酸グリセリン	1.0mg
ポリソルベート80	0.3mg
クエン酸	0.02mg
赤色ベンガラ	0.02mg

計 130mg

[0121] 調製例14

腸溶性細粒の調製

精製水(470g)にモノステアリン酸グリセリン(14.4g)、ポリソルベート80(4.32g)、赤色ベンガラ(0.29g)を添加し、ホモミキサー(T. K. AUTOHOMOMIXER、特殊機化工業製)を用いて70°Cに加温後、室温まで冷却しモノステアリン酸グリセリンエマルションを得た。精製水(319.4g)にクエン酸トリエチル(44.88g)、クエン酸(0.12g)を溶解後、メタクリル酸コポリマーLD(672g)およびアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液(74.64g)を添加した。得られる溶液にモノステアリン酸グリセリンエマルションを添加しコーティング溶液を製造した。調製例13で得た細粒(130g)に、上記コーティング溶液(666.7g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、放出制御膜をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125μm~500μmの腸溶性細粒を得た。

[0122] [腸溶性細粒250mg中の組成]

調製例13の細粒	130mg
メタクリル酸コポリマーLD	84mg
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー	9.33mg
クエン酸トリエチル	18.7mg
モノステアリン酸グリセリン	6.0mg
ポリソルベート80	1.8mg
クエン酸	0.05mg
赤色ベンガラ	0.12mg
計	250mg

[0123] 調製例15

## 腸溶性細粒の調製

精製水(36.8g)にモノステアリン酸グリセリン(1.2g)、ポリソルベート80(0.36g)、赤色ベンガラ(0.02g)を添加し、ホモミキサー(T. K. AUTOHOMOMIXER、特殊機化工業製)を用いて70°Cに加温後、室温まで冷却しモノステアリン酸グリセリンエマルションを得た。精製水(25g)にマクロゴール6000(2.04g)、クエン酸(0.02g)を溶解後、メタクリル酸コポリマーLD(61.04g)およびアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液(6.8g)を添加した。得られる溶液にモノステアリン酸グリセリンエマルションを添加しコーティング溶液を製造した。調製例14で得た細粒(250g)に、上記コーティング溶液(55.8g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、放出制御膜をコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125 μm~500 μmの腸溶性細粒を得た。

## [0124] [腸溶性細粒260mg中の組成]

調製例14の細粒	250mg
メタクリル酸コポリマーLD	7.63mg
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー	0.85mg
マクロゴール6000	0.85mg
モノステアリン酸グリセリン	0.5mg
ポリソルベート80	0.15mg
クエン酸	0.01mg
赤色ベンガラ	0.01mg
計	260mg

## [0125] 調製例16

## マンニトールオーバーコート腸溶性細粒の調製

精製水(216g)にマンニトール(24g)を溶解し、コーティング溶液を製造した。調製

例15で得た細粒(260g)に、上記コーティング溶液(100g)を転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40°C、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約3.0g/分、スプレー位置を下部側方とし、マンニトールをオーバーコーティングした。得られた細粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、125μm~500μmの最外層被覆細粒を得た。

[0126] [マンニトールオーバーコート腸溶性細粒270mg中の組成]

調製例15の細粒	260mg
マンニトール	10mg
計	270mg

[0127] 調製例17

外層成分造粒末の調製

マンニトール(414g)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-33、60g)結晶セルロース(60g)およびクロスポビドン(30g)を流動層造粒機(LAB-1、パウレック社製)に仕込み、マンニトール(24g)を精製水(136g)に溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して外層成分造粒末(573g)を得た。

[0128] 実施例1

口腔内崩壊性固形製剤の調製

調製例4で得た最外層被覆細粒(45.9g)、調製例16で得た腸溶性細粒(27g)、調製例17で得た外層成分造粒末(79.4g)およびステアリン酸マグネシウム(1.6g)を袋混合し、混合末を得た。得られた混合末(769.7mg)を、13mmφ 隅丸平面の臼に充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:2ton/cm<sup>2</sup>)を用いて、化合物X(30mg)を含有する本発明の口腔内崩壊性固形製剤(769.7mg)を調製した。

[0129] 実施例2

口腔内崩壊性固形製剤の調製

調製例6で得た最外層被覆細粒(36.7g)、調製例16で得た腸溶性細粒(27g)、

調製例17で得た外層成分造粒末(79.4g)およびステアリン酸マグネシウム(1.6g)を袋混合し、混合末を得た。得られた混合末(723.4mg)を、13mmφ 隅丸平面の臼に充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:2ton/cm<sup>2</sup>)を用いて、化合物X(30mg)を含有する本発明の口腔内崩壊性固形製剤(723.4mg)を調製した。

#### 産業上の利用可能性

- [0130] 本発明の口腔内崩壊性固形製剤は、打錠時における細粒の破損が抑制され、医薬活性成分、特に酸に不安定な医薬活性成分を含有する細粒を含む固形製剤にあつては、胃中のような酸の存在下での溶出が改善され、医薬活性成分の放出を所望の溶出プロファイルに制御できる。また、製剤毎、ロット毎での溶出プロファイルのばらつき(溶出変動)も改善できる。また医薬活性成分の放出を長時間にわたって制御することができるので治療有効濃度の持続を可能にし、投与回数の低減のみならず、低投与量での治療の有効性および血中濃度の立ち上がり起因する副作用の軽減などを図ることができる。さらに、口腔内での優れた崩壊性あるいは溶解性を有しているため、高齢者、小児がたとえ水なしであっても手軽に服用できる製剤として、種々の疾病の治療、予防に用いられる。さらに、医薬活性成分を含有する細粒が粉っぽさを感じない大きさに配合されるので、口当たりが良く服用感の優れた製剤を提供できる。
- [0131] 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、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が可能である。従つて、そのような修正及び変更も、すべて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。
- [0132] 本出願は、日本で出願された特願2006-356405を基礎としており、その内容は本出願にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

- [1] 細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒を含有する口腔内崩壊性固形製剤。
- [2] 被覆層におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの重量比が10:1～1:10である請求項1記載の製剤。
- [3] 細粒の平均粒径が、約500  $\mu$ m以下である請求項1記載の製剤。
- [4] 平均粒径が、約500  $\mu$ m以下の細粒を用いて調製された請求項1記載の製剤。
- [5] 細粒が、医薬活性成分を含有する核粒上に放出制御被膜を被覆した細粒である請求項1記載の製剤。
- [6] 放出制御被膜が腸溶性被覆層を有する請求項5記載の製剤。
- [7] 核粒に、さらに塩基性無機塩を含有する請求項5記載の製剤。
- [8] 腸溶性被覆層が、核粒上に形成された中間被覆層を介して形成されていることを特徴とする請求項6記載の製剤。
- [9] 腸溶性被覆層が、pH6.0以上pH7.5以下の範囲で溶解する高分子物質を含有する請求項6記載の製剤。
- [10] 腸溶性被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロース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、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、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、ポリビニルアセテートフタレートおよびシェラックからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含む請求項6記載の製剤。
- [11] 腸溶性被覆層が、異なるpH範囲で溶解する2種類以上の被膜を有し、該被膜が、それぞれヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロース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、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、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、ポリビニルアセテートフタレートおよびシェラックからなる群から選ばれる1種または2種以上

の混合物である請求項6記載の製剤。

[12] 放出制御被膜が拡散制御被覆層を有する請求項5記載の製剤。

[13] 拡散制御被覆層が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体、およびエチルセルロースからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含む請求項12記載の製剤。

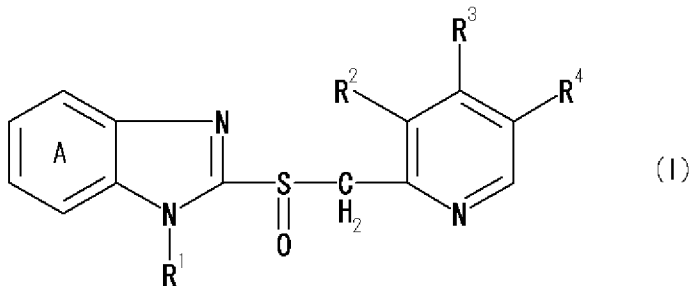
[14] 放出制御被膜が腸溶性被覆層と拡散制御被覆層を組み合わせてなる請求項5記載の製剤。

[15] 医薬活性成分が酸に不安定な医薬活性成分である請求項1記載の製剤。

[16] 酸に不安定な医薬活性成分がプロトンポンプインヒビターである請求項15記載の製剤。

[17] プロトンポンプインヒビターが式(I)：

[化1]



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはそれらの塩である請求項16記載の製剤。

[18] プロトンポンプインヒビターが、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、イラプラゾール、テナトプラゾールまたはそれらの光学活性体あるいはそれらの塩である請求項16記載の製剤。

[19] (1)細粒の最外層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキ



シプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆され、医薬活性成分の放出が制御された細粒Aおよび(2)医薬活性成分の放出速度が(1)の細粒とは異なる細粒Bを含有する口腔内崩壊性固形製剤。

- [20] 細粒Aの医薬活性成分と細粒Bの医薬活性成分が同一である請求項19記載の製剤。
- [21] 細粒Bの平均粒径が、約500  $\mu$  m以下である請求項19記載の製剤。
- [22] 平均粒径が、約500  $\mu$  m以下の細粒Bを用いて調製された請求項19記載の製剤。
- [23] 細粒Bが、医薬活性成分を含有する核粒上に腸溶性被覆層を有する請求項19記載の製剤。
- [24] 細粒Bの腸溶性被覆層が、pH5.0以上pH6.0以下の範囲で溶解する高分子物質を含有する請求項23記載の製剤。
- [25] 細粒Bの腸溶性被覆層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、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、メタクリル酸共重合体、カルボキシメチルエチルセルロースおよびシェラックから選ばれる1種または2種以上の水系腸溶性高分子基剤を含有する請求項23記載の製剤。
- [26] 細粒Bの腸溶性被覆層が、メタクリル酸共重合体である徐放性基剤を含有する請求項23記載の製剤。
- [27] 細粒Aと細粒Bにおける医薬活性成分の重量比が1:10~10:1である請求項19記載の製剤。
- [28] 細粒以外にさらに添加剤を含有する請求項19記載の製剤。
- [29] 添加剤が水溶性糖アルコールを含有する請求項28記載の製剤。
- [30] 添加剤が崩壊剤を含有する請求項28記載の製剤。
- [31] 製剤全体に対し、細粒Aを10~50重量%、細粒Bを10~30重量%および添加剤を20~80重量%含有する請求項28記載の製剤。
- [32] 製剤の全重量が約1000mg以下である請求項1または19記載の製剤。
- [33] 口腔内崩壊時間が約90秒以内である請求項1または19記載の製剤。
- [34] 投薬後、0.5時間後の胃内平均pHが4以上であり、該pH以上に14時間以上保持

し得る請求項16記載の製剤。

- [35] 医薬活性成分の放出が制御された細粒および添加剤を打錠して製造される口腔内崩壊錠であって、細粒の最外層をヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる被覆層で被覆することを特徴とする、打錠時における細粒の破損を抑制する方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/075179

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K47/38(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/22(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K47/38, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/22, A61K31/4439, A61K31/444, A61K47/12, A61K47/32, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 06/36007 A1 (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 April, 2006 (06.04.06), Full text & JP 2006-124385 A	1-35
X	JP 5-92918 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 April, 1993 (16.04.93), Full text (Family: none)	1-35

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 January, 2008 (28.01.08)	Date of mailing of the international search report 05 February, 2008 (05.02.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K47/38(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/22(2006.01)i,  
 A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i,  
 A61P1/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K47/38, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/22, A61K31/4439, A61K31/444, A61K47/12, A61K47/32, A61P1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2008年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2008年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CA(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 06/36007 A1 (Takeda Pharmaceutical Company Limited) 2006.04.06 全文 & JP 2006-124385 A	1-35
X	JP 5-92918 A (武田薬品工業株式会社) 1993.04.16 全文 (ファミリーなし)	1-35

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 28.01.2008	国際調査報告の発送日 05.02.2008
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 岩下 直人	4C	9841
	電話番号 03-3581-1101 内線 3452		