

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5758552号  
(P5758552)

(45) 発行日 平成27年8月5日(2015.8.5)

(24) 登録日 平成27年6月12日(2015.6.12)

(51) Int. Cl.		F 1
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/137</b>	<b>(2006.01)</b>

A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	31/137

請求項の数 17 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-553568 (P2014-553568)
(86) (22) 出願日	平成25年5月8日(2013.5.8)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2013/062890
(87) 国際公開番号	W02014/181390
(87) 国際公開日	平成26年11月13日(2014.11.13)
審査請求日	平成26年11月5日(2014.11.5)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	596166690
	全星薬品工業株式会社
	大阪府堺市堺区向陵中町2丁4番12号
(73) 特許権者	591011384
	株式会社パウレック
	兵庫県伊丹市北伊丹8丁目121-1
(74) 代理人	100060368
	弁理士 赤岡 迪夫
(74) 代理人	100124648
	弁理士 赤岡 和夫
(74) 代理人	100154450
	弁理士 吉岡 亜紀子
(72) 発明者	林田 知大
	大阪府岸和田市三田町380 全星薬品工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 機能性高分子皮膜で被覆された高含量薬物粒子およびそれを含む錠剤ならびにそれらの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

本質的に薬物粒子と結合剤よりなる実質上球形の薬物含有粒子と、該薬物含有粒子を被覆する腸溶性高分子、放出制御高分子および苦味マスキング高分子よりなる群から選ばれた機能性高分子皮膜とからなる機能性薬物含有粒子であって、 $400\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有し、

前記薬物含有粒子は、噴霧乾燥式流動層造粒装置を使用して、溶解または懸濁した薬物を含む結合剤の溶液から直接実質上球形の薬物含有粒子を製造する工程において製造される、機能性薬物含有粒子。

【請求項2】

体積基準で算出した粒度分布において粒子径比 $D_{90}/D_{10}$ が1.65以上であるか、または粒子径の変動係数が24%以上の広い粒度分布を有する、請求項1に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項3】

慣用の補助成分を混合して前記機能性薬物含有粒子を少なくとも50重量%含む錠剤に圧縮成形するために十分な弾力性を有する、請求項1または請求項2に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項4】

前記薬物粒子を少なくとも70重量%以上含有する薬物含有粒子に前記機能性高分子皮膜を被覆してなり、薬物含有量が少なくとも40重量%以上である、請求項1から請求項

10

20

3までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項5】

前記結合剤が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、ビニルピロリドンの単独または共重合体、ポリビニルアルコール、またはエチルセルロースである、請求項1から請求項4までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項6】

前記薬物粒子の平均粒子径が10 μm以下である、請求項1から請求項5までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項7】

前記薬物含有粒子は、粒子径が105 μmよりも大きい、請求項1から請求項6までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子。

10

【請求項8】

薬物がアンプロキソール塩酸塩であり、前記機能性高分子皮膜が放出制御皮膜である、請求項1から請求項7までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項9】

薬物がパラシクロピル塩酸塩であり、前記機能性高分子皮膜が苦味マスキング皮膜である、請求項1から請求項7までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子。

【請求項10】

a) 噴霧乾燥式流動層造粒装置を使用して、溶解または懸濁した薬物を含む結合剤の溶液から直接実質上球形の薬物含有粒子を製造する工程と、そして

20

b) 得られた薬物含有粒子を腸溶性高分子、放出制御用高分子および苦味マスキング用高分子よりなる群から選ばれた機能性高分子でコーティングし、皮膜を形成する工程とを含む、請求項1から請求項9までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子の製造方法。

【請求項11】

a) 工程において、薬物を含む結合剤の溶液を装置の底部から中心部へ向かって上向きにスプレーすることを含む、請求項10の方法。

【請求項12】

請求項1から請求項9までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子と、錠剤のための補助成分を含み、機能性薬物含有粒子の含有量は少なくとも50重量%であり、硬度が少なくとも40Nである、錠剤。

30

【請求項13】

口腔内崩壊錠である、請求項12に記載の錠剤。

【請求項14】

請求項1から請求項9までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子に、少なくとも崩壊剤と滑沢剤を添加し、圧縮成形することよりなる錠剤の製造方法。

【請求項15】

請求項1から請求項9までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子を、結合剤および糖または糖アルコールを含む水溶液で練合し、湿った練合物を錠剤の形に成形した後、湿った成形物を乾燥することよりなる錠剤の製造方法。

40

【請求項16】

請求項1から請求項9までのいずれか1項に記載の機能性薬物含有粒子を、非晶質になりうる糖類または糖アルコールで被覆した後、被覆物を5 kN/cm<sup>2</sup>以下の圧力で錠剤に圧縮成形し、成形した錠剤を加湿・乾燥することによって、非晶質の状態にある糖類を結晶状態へ変換させることよりなる錠剤の製造方法。

【請求項17】

錠剤が口腔内崩壊錠である請求項14から請求項16までのいずれか1項に記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、機能性高分子皮膜で被覆された高含量薬物粒子とそれを含む錠剤、特に口腔内崩壊錠に関する。さらに本発明は、そのような高含量薬物粒子およびそれを含む錠剤の製造法にも関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、患者のコンプライアンス改善の重要性が提唱され、高齢者、小児など嚥下力の弱い患者が水なしでも容易に服用できるようにすること、および簡易懸濁服薬投与方法を可能にするなど医療従事者の服薬介護の負担を軽減することを目的として、例えば口腔内で速やかに崩壊し、また水中に投入するとき速やかに崩壊分散する口腔内崩壊錠の開発研究が活発に行われている。

10

## 【0003】

口腔内崩壊錠に関しては、第一世代として、薬物と添加剤の分散溶液をPTPポケットなどの鑄型に流し込み乾燥して製する、いわゆる液乾燥法、第二世代として、薬物と糖類からなる成分を湿塊としこれを低圧で打錠成形した後に乾燥する、いわゆる湿式成形法、および第三世代として、添加剤の選択、処方工夫により崩壊錠の機能を発現させるように通常の打錠機で製造する、いわゆる乾式圧縮法の3つの製法が特筆され、今も、これらの製剤化法により多くの商品が供給されている。

## 【0004】

これまでに上市されたものとしては、ごく普通の崩壊性・溶解性を有したものの、薬物そのものに苦味マスキング皮膜を直接被覆した薬物粒子を配合して製剤化されたもの、薬物を核粒子にレイヤリングして製したコア微粒子の外層に、放出制御皮膜、腸溶性皮膜、あるいは苦味マスキング皮膜を被覆した機能性球形微粒子を配合して製剤化されたものなど、多くの種類の口腔内崩壊錠がある。

20

## 【0005】

このうち核粒子に薬物をレイヤリングしてコア微粒子を製し、その外側に放出制御、腸溶性または苦味のマスキングなどの機能を持つ皮膜を形成して得た被覆粒子に、少なくとも賦形成分と崩壊成分を加えて圧縮成形して得た口腔内崩壊錠では、1錠中の薬物含量が多い場合、錠剤が大型化し、服用困難となる。核粒子および皮膜を形成する高分子材料などの薬物以外の成分の分量が必然的に多くなるからである。

30

## 【0006】

特許第3746167号公報には、酸に不安定なベンズイミダゾール系薬物、例えばランソプラゾールと塩基性無機塩との混合物を結晶セルロースおよび乳糖よりなる核粒子にレイヤリングし、さらに腸溶性コーティングを施した口腔内崩壊錠に用いる造粒物が記載されている。

## 【0007】

国際公開WO2004/066991号公報には、結晶セルロースなどの核粒子に、塩酸タムスロシンを含むヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液を噴霧してレイヤリングし、その上に徐放性コーティングおよび腸溶性コーティングを順次施すことを含む口腔内崩壊錠用の腸溶性徐放微粒子の製造法が記載されている。

40

## 【0008】

特開2012-240917号公報には、結晶セルロースの球状顆粒に、水溶性高分子溶液に、酸付加塩の形の薬物および無機または有機塩基を添加したコーティング液をレイヤリングし、乾燥した後、水不溶性であるが水透過性の皮膜をその上に施して得られる口腔内崩壊錠製造用の微粒子が記載されている。この微粒子の最外層に被覆された水不溶性の水透過性皮膜は、口腔内での塩基性薬物の拡散溶出を抑制するが、胃または小腸上部で破れ、微粒子からの薬物が放出される。従ってこの微粒子を口腔内崩壊錠に製剤化した場合、薬物が口腔内で放出されないため、微粒子に施された皮膜は薬物の不快な味をマスクする機能性皮膜として役立つ。

## 【0009】

50

結晶セルロースなどの核粒子に薬物をレイヤリングし、さらに機能性皮膜を施したこれらの粒子は、少なくとも中心の核粒子、その外側の薬物層、さらにその外側の機能性高分子層の三層構造となり、必然的に粒子径が大きくなる。

【0010】

また核粒子を有する先行技術の機能性薬物粒子の形状は、中心となる核粒子の形状によって支配されるのでほぼ球形であり、かつ粒度分布が比較的狭い。そのため錠剤への成形性に劣り、市場での流通に耐えられる硬度を有する錠剤を製造するためには、成形容易な賦形剤の割合を多くしなければならない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】特許第3746167号公報

【特許文献2】国際公報WO2004/066991公報

【特許文献3】特開2012-240917号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

上で論じたとおり、先行技術による機能性薬物粒子は、全体の薬物含量を高めようとするとその粒子径を大きくしなければならない。このため本発明が解決しようとする課題の一つは、薬物含量が高いにもかかわらず粒子径が先行技術の粒子よりも小さくすることができる機能性薬物粒子およびその製造方法を提供することである。

【0013】

また、先行技術の機能性薬物粒子は錠剤への成形性が低いため、圧縮成形して市場の流通に耐えられる硬度を有する錠剤を製造するためには成形性の高い賦形剤を比較的多量に必要とする。このため本発明の他の一つの課題は、市場の流通に耐えられる錠剤に成形するため先行技術の粒子ほど多量の成形性の高い賦形剤を必要としない、成形性の高い機能性薬物粒子と、この粒子から錠剤、特に口腔内崩壊錠を製造する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

全体として薬物含量の高い機能性薬物粒子を得るためには、機能性高分子皮膜を適用する前の薬物粒子（これを「裸粒子」という）の薬物含量が高くなければならない。このため本発明によれば、裸粒子は先行技術で使用する結晶セルロースなどの核粒子を含まない。その代りに裸粒子は本質的に薬物と結合剤とからなるため、薬物含量が70重量%以上の粒子に製することができる。このような裸粒子は、噴霧乾燥式流動層造粒装置を使用し、薬物を溶解または懸濁した結合剤の溶液から作られる。この装置に薬物を含んでいる結合剤溶液を噴霧し、ミストを装置へ流入する高温の空気流と衝突させると、ミストは瞬時に乾燥して薬物と結合剤からなる初期微小粒子となり、流動層を形成する。薬物を含んでいる結合剤溶液の噴霧をさらに継続すると、初期微小粒子が薬物と結合剤でレイヤリングされ、比較的粒子径の大きい裸粒子に成長する一方、一部のミストから新しい初期微小粒子も順次形成され、薬物と結合剤のレイヤリングによる成長が遅れて始まる。このためこのプロセスによって製造される裸粒子の粒度分布は、球形の核粒子のまわりにレイヤリングして形成された先行技術の裸粒子に比較して広いものとなる。

【0015】

このようにして製造された本質的に薬物と結合剤からなる裸粒子に対し、徐放性、腸溶性、苦味マスクなどの機能を付与するための高分子皮膜が適用され、本発明の機能性薬物含量粒子が提供される。

【0016】

本発明の機能性薬物含有粒子は先行技術の機能性薬物粒子と比べて、薬物含量を高くし、粒子径を小さくすることができる。例えば、薬物含量40重量%以上に、そして平均粒

10

20

30

40

50

子径を400 μm以下に小型化することができる。

【0017】

さらに本発明の機能性薬物含有粒子は、先行技術の機能性薬物含有粒子に比べて粒度分布が広い。これは前述したように、成長の程度が異なるため粒度分布が広い裸粒子を用いるからである。このため本発明の機能性薬物含有粒子、すなわち機能性高分子で被覆した裸粒子の粒度分布は、体積基準で算出した粒子径比 $D_{90}/D_{10}$ が一般に1.65以上、または粒子径の変動係数が一般に24%以上である。ここで「粒子径比 $D_{90}/D_{10}$ 」とは、体積基準で算出した累積粒度の微粒側から累積90%と累積10%における粒子径の比を意味し、「粒子径の変動係数」とは、レーザー回折/散乱式粒子径分布測定装置によって測定した、体積基準で算出した粒子径の算術標準偏差を平均粒子径で除して得た数値を%で表した値である。

10

【0018】

このように本発明の機能性薬物含有粒子は、先行技術のものよりも粒度分布が広く、かつ中心に硬い核粒子を有しないため、錠剤への成形性が先行技術のものより高い。このため成形性の高い賦形剤の量を減らし、機能性薬物含有粒子の割合を錠剤全重量の50%~90%としても、市場での流通に耐えられる硬度を有する錠剤、特に口腔内崩壊錠に圧縮成形することができる。この場合の打錠方法として、(i)機能性薬物粒子に少なくとも崩壊剤と滑沢剤を加えた混合物を圧縮成形する慣用の打錠法(乾式成形法)、(ii)機能性薬物粒子に、結合剤と糖類または糖アルコールを含む水溶液を加えて練合し、湿った練合物を低い圧力で錠剤に成形した後乾燥する湿式成形法、または(iii)機能性薬物

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】噴霧乾燥式流動層造粒装置への液体原料スプレー方式を示す概略図である。

【図2】実施例6および7の錠剤の溶出プロファイルのグラフである。

【図3】実施例13および14の錠剤の溶出プロファイルのグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

工程1：コア微粒子(裸粒子)の製造

本発明において使用し得る薬物は、経口投与される薬物である限り制御はない。しかしながら口腔内崩壊錠とした場合、崩壊した粒子に苦味のマスキング、腸溶性および/または徐放性の機能の付与を必要とする、またはこれら機能の付与が望ましい薬物が適している。

30

【0021】

薬物を結合剤溶液中に溶解または懸濁した液体原料を、噴霧乾燥式流動層造粒装置を使用してコア微粒子(裸粒子)に造粒される。使用する装置は、打錠用の顆粒を造粒するために医薬品産業において一般的に使用されており、結晶セルロースなどの核粒子に薬物をレイヤリングして造粒する先行技術の薬物粒子の製造にも使用することができる。ただし

40

【0022】

図1は、噴霧乾燥式流動層造粒装置への液体スプレー方式を示す概略図である。図1中、(a)は内筒なしのボトムスプレー方式、(b)傾斜スプレー方式、(c)はトップスプレー方式、(d)は内筒を設置したボトムスプレー方式である。ボトムスプレー方式、

50

特に内筒なしのボトムスプレー方式、(a)が本発明にとって最適である。

【0023】

液体原料中の結合剤の配合量は、結合剤溶液中に溶解乃至懸濁される薬物などの成分同士が、噴霧乾燥された後、一体に接着固化される量であればよく、溶解乃至懸濁される薬物などの成分重量に対し20重量%以下で充分であり、好ましくは3~10重量%である。

【0024】

コア微粒子を製造する際の液体原料用の溶媒は水であることが望ましいが、アルコール類などの有機溶媒を用いても差し支えない。結合剤としては、通常の製剤化に用いられるものであればよく、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、ピニルピロリドンの単独重合体または共重合体、ポリビニルアルコール、エチルセルロースなどである。

【0025】

この方法でコア微粒子を造る場合、当初の装置内に直接にスプレーノズルから液体原料液滴を吹き出させ固化させることによって生じる霧状の素微粒子の発生から始まり、素微粒子への液体原料液滴による積層とレイヤリングによって造られる微粒子核の発生と成長および新たな素微粒子の発生が混在する時間帯を経た後、最終的には、流動層の微粒子核への積層のためのレイヤリングがなされることによって、コア微粒子が得られる。この場合、微粒子核の発生と成長および新たな素微粒子の発生が混在する時間帯が長いため、本発明による方法で造られたコア微粒子については、体積基準で粒子径を測定するとき、平均粒子径が400 $\mu$ m以下で、体積基準で算出するときの粒度分布に関する粒子径比(D90/D10)が1.65以上または粒子径の変動係数が24%以上となり、粒度分布がブロードとなることが第一の特徴となる。

【0026】

また、この方法で造るコア微粒子は、基本的には、結合剤を溶解した溶液に、薬物を懸濁または溶解させた液体原料を、流動層中に直接、例えばボトムスプレー方式により連続噴霧することによって製した、薬物と結合剤の2成分を主体とするコア微粒子であるから、粒子に弾力性があること、および薬物含量が70重量%を遙かに超える高含量にできることが第二の特徴である。

【0027】

液体原料の基本は、結合剤を溶解した溶液に、薬物を懸濁または溶解させたものであるが、薬物を懸濁して操作する場合、素微粒子へのレイヤリングを行いつつ球状の表面状態が滑らかなコア微粒子に成長させるためには、薬物の平均粒子径を15 $\mu$ m以下、好ましくは10 $\mu$ m以下にする必要がある。また、液体原料中に、薬物及び結合剤以外に、必要に応じて糖類、糖アルコール類、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの製剤化用原料を溶解乃至懸濁して使用することは自由である。また、液体原料を流動層中へスプレーする際、出来上がりのコア微粒子の粒度バラツキが本発明の範疇に入る条件で、平均粒子径が50 $\mu$ m以下の製剤原料を流動層中に浮遊させておくこともできる。

【0028】

工程2：コア微粒子の機能性高分子によるコーティング

本発明の機能性球形微粒子(機能性薬物含有粒子)は、工程1で製造したコア微粒子に対し、転動流動層コーティング装置などの装置を用い、機能性高分子膜を被覆して得られる。このようにして製造された機能性球状微粒子の平均粒子径は400 $\mu$ m以下である。

【0029】

コア微粒子を用い放出制御皮膜、腸溶性皮膜または苦味マスキング皮膜を、被覆する際、コア微粒子の表面の滑らかさが求められる際には、それらの皮膜を被覆する前に、転動流動層コーティング装置を用い、原薬と結合剤の混合物あるいは結合剤と甘味剤などの混合物を水に溶解乃至懸濁させた溶液を用いて噴霧し、更なるレイヤリングやシールコーティングを施して、コア微粒子の表面状態を更に滑らかにすることは自由に行うことができる。

## 【0030】

被覆する放出制御皮膜、腸溶性皮膜、苦味マスキング皮膜などの機能性皮膜に関しては、放出制御皮膜および腸溶性皮膜においてはコア微粒子重量の約40重量%以上相当量を、また苦味マスキング皮膜においてはコア微粒子重量の5～40重量%を被覆することによって機能性微粒子としての薬学的機能を達成することが可能となる。機能性皮膜を被覆する際の溶媒は、水あるいは有機溶剤のいずれであってもよい。

## 【0031】

なお、コア微粒子中には、どうしても少量の微粒子核が混在する。機能性皮膜を被覆する際、その微粒子核は、転動流動層コーティング装置のコーティング槽内の実際に液滴が噴霧されるコア微粒子の転動層の圏外に浮遊して、均一な機能性皮膜の被覆がなされないため、その少量の微粒子核は除去しておくことが望まれる。なお、この微粒子核の量は、コア微粒子の平均粒子径および粒度分布に影響を及ぼさないほどに少ないこともまた事実である。

10

## 【0032】

放出制御皮膜剤としては、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体の粉末、並びにエチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、およびアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体をラテックスの形で含有する水分散液などが用いられる。

## 【0033】

腸溶性皮膜剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、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、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸エチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体などがある。これらをメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジクロルメタンなどの有機溶剤を用いて溶解して使用できることは勿論、これら水不溶性高分子をラテックスの形で含有する水分散液を用いることも自由である。

20

## 【0034】

苦味マスキング皮膜としては、上記の放出制御皮膜剤、腸溶性皮膜剤は勿論、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体などを用いることができる。

30

## 【0035】

このようにして製した機能性球形微粒子は、含量が高い機能性微粒子であるため、1剤形中に配合する機能性微粒子の量が少なく済み、錠剤などの剤形が実用に耐える大きさに造りやすいことがメリットである。

## 【0036】

さらに、この機能性球形微粒子は、平均粒子径が400 $\mu$ m以下で、体積基準で算出するときの粒度分布に関する粒子径比( $D_{90}/D_{10}$ )が1.65以上または粒子径の変動係数が24%以上であり、この粒度分布の広さと弾力性が、本機能性球形微粒子を含有する錠剤を製する場合の顕著なメリットとなる。

## 【0037】

従来からの製法で製した機能性球形微粒子については、乾式で錠剤化する場合、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および必要に応じて他の慣用の添加剤を加え加圧圧縮することによって、錠剤または口腔内崩壊錠に製する必要があるが、本発明による機能性球形微粒子の場合、粒度分布がシャープでなく粒子の大きさが不均一となること、および粒子に弾力性があることから、成形性に優れるため、成形性を向上させるための賦形剤を添加して錠剤化する必要がなく、崩壊剤及び滑沢剤のみを配合することで錠剤あるいは口腔内崩壊錠に製することが特徴的である。

40

## 【0038】

## 工程3：口腔内崩壊錠の製造

口腔内崩壊錠などに錠剤化する際、通常の乾式法においては、機能性球形微粒子の他に

50

、成形性と崩壊性に有利な糖類、糖アルコール類を配合し、加えて崩壊剤および滑沢剤を添加配合して錠剤化される。本発明によれば、機能性球形微粒子が成形性に有利な粒度分布になっていること、並びに弾力性を有していることから、錠剤中の機能性球形微粒子の含有量を50～90重量%、好ましくは60～90重量%、最も好ましくは65～85重量%とし、その他の成分として崩壊剤と付着防止用の少量の滑沢剤の2成分を添加配合して成形することによって、必要な硬度と崩壊性を有した小型の口腔内崩壊錠を製することができる。勿論、必要に応じて、口当たりをよくするために、必要に応じて、小型の錠剤に留意した上で、錠剤用添加剤の総量が機能性球形微粒子の重量を超えない範囲で、糖類や糖アルコール類などの賦形剤、矯味剤、香料などを配合できることは論を待たない。

【0039】

また、本発明による機能性球形微粒子に、水溶性結合剤、糖類または糖アルコール類を水に溶解した溶液を加え、湿式で練合して製した湿粒物を一定の大きさに鑄型で固めた後乾燥することによって、十分な硬度を有した錠剤に製することができる。この場合、水溶性結合剤、糖類、糖アルコール類の結合力で該球形微粒子を結合させるため、その他の錠剤化用添加剤を必ずしも添加する必要がなく、錠剤中の機能性球形微粒子の配合量が80重量%を超える真に小型の錠剤を得ることができる。従来からの乾式圧縮成形法では、固形化するために7.5kN/cm<sup>2</sup>以上の圧縮圧を必要とするため、成形時の微粒子の変形に注意を払う必要があるのに対し、この湿式成形乾燥法においては、付加する圧力が2kN/cm<sup>2</sup>以下で充分であるため、微粒子への負荷が小さく、粒子の変形が発生しにくく、機能性球形微粒子の徐放性、腸溶性、苦味マスクなどの機能性が、圧縮成形する際の圧力によって変化しないことにより、目的とする機能性を有した小型の錠剤が容易に得られ、非常に有用である。

【0040】

湿式成形乾燥法による錠剤は、水溶性の結合剤、糖類または糖アルコール類が結合剤となり固形化されているが、これらの成分は水に戻した際には容易にほぐれて速崩壊性が達成され、この点でも有利である。

【0041】

更に、本発明の機能性微粒子は、成形性に優れ、固形化されやすい特性を有しているため、該機能性球形微粒子に非晶質となりうる糖類を被覆したものを、乾式法により7.5kN/cm<sup>2</sup>以下の圧縮圧で錠剤の形状に固形化した後、加湿乾燥を行うことによって、市場での流通に耐える十分な強度を有した錠剤に製造しうることを見出した。この場合、機能性微粒子の重量に対し、10重量%程度配合する糖類の結合力で該球形微粒子を結合させるため、その他の錠剤化用添加剤を添加する必要がなく、錠剤中の機能性球形微粒子の配合量が80重量%を超える真に小型の錠剤を得ることができる。結晶セルロースなどを核とする先行技術の方法で造られた機能性球形微粒子の場合、成形性に劣るため、非晶質の糖類を被覆したものであっても、そのままで圧縮成形して打錠機から取り出せる強度を有していないのに対し、本発明による非晶質の糖類を被覆した微粒子は、必要に応じてわずかな滑沢剤を加えるだけで、7.5kN/cm<sup>2</sup>以下の低圧で打錠機から取り出せる強度を有した錠剤に製しうるため、その錠剤を吸湿させ次いで乾燥させることによって、糖類の再結晶化を要因とする結合力の増強を生ぜしめ、十分な強度を有した錠剤に製造しうることを見出した。この場合、機能性球形微粒子と非晶質の糖類の2成分のみで錠剤に成形し、それを加湿乾燥を施すことによって、十分な強度を有した口腔内崩壊錠に製造できること、および錠剤に成形する際の圧力が7.5kN/cm<sup>2</sup>以下、好ましくは5kN/cm<sup>2</sup>以下という低圧であるため、圧縮圧による機能性球形微粒子の徐放性、腸溶性、苦味マスク機能の破壊に心を煩わす必要がないことが大きなメリットである。なお、非晶質の糖類の被覆方法としては、非晶質となりうる結晶状態の糖類を溶媒に溶解し、これを機能性微粒子に被覆し乾燥させる方法が好ましい。非晶質の糖類の配合量は、機能性球形微粒子の重量に対し30重量%以下、好ましくは20重量%以下で充分であり、錠剤中の機能性球形微粒子の配合量が75重量%を超え、錠剤の小型化が達成される。

【0042】



低圧成形加湿乾燥法によって製した錠剤は、糖類が錠剤化用の結合剤であるが、糖類は、水中では速やかに溶解して崩壊剤としての作用を発現させるため、速崩壊性が達成され、容易に口腔内崩壊錠を得ることができる。

【0043】

この低圧成形加湿乾燥法による錠剤は、成形性に優れる機能性球形微粒子を製造する方法を見だし、該機能性球形微粒子の特性を最高に生かし、小形化錠の製剤化法へ結びつけた、特に特徴ある製剤化法でもある。

【0044】

以上開示した本発明は、薬物含量が高い薬剤を機能性球形微粒子に製し、該機能性球形微粒子を配合した小形化した錠剤あるいは口腔内崩壊錠を、乾式法、湿式成形乾燥法あるいは低圧成形加湿乾燥法によって製する方法として特に有効であるが、低含量の薬剤においても、その薬剤を本発明に準ずる方法で機能性球形微粒子に製し、該微粒子を用いて、本発明による錠剤化法で、錠剤あるいは口腔内崩壊錠に製することができることは言うまでもない。

【0045】

本発明で言う口腔内崩壊錠とは、口腔内において、具体的には1分以内、好ましくは45秒以内に崩壊する錠剤を意味し、そのために少なくとも崩壊剤及び滑沢剤を添加して圧縮成形することが必要である。本発明による機能性球形微粒子を配合し、乾式法で加圧圧縮して口腔内崩壊錠に製する場合、機能性球形微粒子の配合量1重量部に対し約0.65重量部以下の量の崩壊剤と杵付着防止用の滑沢剤を少量配合するだけで、十分な硬度並びに目的とする崩壊性を有した口腔内崩壊錠を、容易に製造することができる。

【0046】

崩壊剤としては、デンプン類、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを単独あるいは混合して用いることは任意であり、また、発泡錠的な発想の崩壊剤を用いることもでき、口腔内崩壊錠の場合、口当たり、崩壊性、および味が重要であるため、甘味剤、矯味剤などを配合することができることは言うまでもない。

【0047】

機能性球形微粒子を乾式法で圧縮成形する場合、崩壊剤のみを添加して成形する方法により、十分な錠剤強度と良好な崩壊性を有する錠剤を製しうることは前述したとおりであるが、崩壊剤以外に、必要に応じて糖類や糖アルコール類などの賦形剤を添加して錠剤化することも任意である。

【0048】

乾式法の場合、機能性球形微粒子へ少なくとも1種類の崩壊剤と滑沢剤を添加し、任意に糖または糖アルコールおよび甘味剤などを添加し、打錠してもよいが、滑沢剤を除く機能性微粒子を含むこれらの添加剤をまたはこれらの添加剤のみを、適度に化してデンプン溶液などの結合液を用いて造粒・乾燥して製した粒子を添加して打錠するのが便利である。

【0049】

また、本発明による機能性球形微粒子は、該微粒子に、ビニルピロリドンの単独重合体または共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース類、デンプン類、ポリビニルアルコールなどの水溶性結合剤、スクラロース、マルトース、フルクトース、マルチトール、キシリトール、ソルビトール、ラクチトールなどの糖類または糖アルコール類を水に溶解した溶液を加え、湿式で練合して製した湿粒物を一定の大きさに鋳型で固めた後乾燥する、いわゆる湿式成形乾燥法によって錠剤に製することができる。乾燥法は、一般的には30~60度の風乾が採用される。

【0050】

さらにまた、本発明による機能性球形微粒子は、該微粒子に、マルトース、ソルビトール、トレハロース、ラクチトール、フルクトース、ブドウ糖などの非晶質となりうる結晶状態の糖類を溶媒に溶解し、これを機能性微粒子にスプレーして被覆し乾燥させた粒子に

10

20

30

40

50

少量のステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を配合し、 $5 \text{ kN/cm}^2$ 以下の圧縮圧で成形した錠剤に対し、加湿した後乾燥する、いわゆる低圧成形加湿乾燥法によって、錠剤に製することができる。これは、非晶質の状態にある糖類を結晶の状態へ変換させ、安定な系にし、結果として錠剤の強度を高め、市場での流通に耐える十分な強度を有した錠剤を得る方法であるが、かかる加湿条件としては、 $20 \sim 50$ の温度条件下での $40 \sim 100 \text{ RH}\%$ 、好ましくは $20 \sim 40$ の温度条件下での $50 \sim 90 \text{ RH}\%$ であり、乾燥条件としては、好ましくは $30 \sim 60$ の風乾である。

#### 【0051】

湿式成形乾燥法および低圧成形加湿乾燥法による錠剤の場合、水溶性の結合剤、糖類、糖アルコール類の結合力で該球形微粒子を結合させることになり、かつ、それらが水に戻した場合の崩壊剤として作用するため、その他の錠剤化用添加剤を必ずしも添加する必要がなく、錠剤中の機能性球形微粒子の配合量が80重量%を超える真に小型の錠剤を得ることができる。勿論、口腔内での口触りなどをよくするために、甘味剤、矯味剤などを配合することができることは言うまでもなく、必要に応じてその他の製剤化用添加剤を配合することも任意である。

10

#### 【0052】

湿式成形乾燥法および低圧成形加湿乾燥法による錠剤の場合、錠剤の強度や速崩壊性の向上を考え、糖類と水溶性結合剤あるいは糖類と糖アルコール類を混合して用いることなどは任意である。糖類、糖アルコール類および水溶性結合剤の配合量は、機能性球形微粒子の重量に対し25重量%以下、好ましくは20重量%以下で充分であり小型化が達成される。

20

#### 【実施例】

#### 【0053】

以下に限定を意図しない実施例によって、本発明を例証する。実施例中、特記しない限り「部」および「%」は重量基準による。

#### 〔実施例1〕

ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-L、日本曹達）19.8gを精製水640.2gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩（平均粒子径約 $3 \mu\text{m}$ ）165gを懸濁させた溶液を液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機（パウレック：MP-01-SPC型-内筒なし）中に、給気温度 $90$ 、給気風量 $40 \sim 60 \text{ m}^3/\text{h}$ の条件でノズル口径 $1.2 \text{ mm}$ から連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径 $105 \mu\text{m}$ 以下のものを除去してコア微粒子を得た。この操作を2回繰り返して実施し、得た粒子を混合後以下の実験に用いた。ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-L、）9.8gを精製水338.4gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩（平均粒子径約 $3 \mu\text{m}$ ）40gを懸濁させてレイヤリング溶液を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名：TC-5E、信越化学工業）5.25gおよびスクラロース（商品名：スクラロースP、三栄源エスエフアイ）2.25gを精製水142.5gに溶解させて、シールコーティング溶液を調製した。エチルセルロース（商品名：エトセル10、ダウ）85.71gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名：TC-5R、信越化学工業）26.79gを80重量%エタノール溶液（エタノール8：精製水2の混合液）1293.75gに溶解させて、放出制御皮膜溶液を調製した。コア微粒子250gを転動流動型コーティング造粒機（パウレック：MP-01型）に投入し、流動させながら、レイヤリング溶液を噴霧してレイヤリング微粒子とした、次いで転動流動層造粒機（パウレック：MP-01型）にレイヤリング微粒子250gを投入し、シールコーティング溶液を噴霧しコーティングしてシールコーティング微粒子とした後、引き続き、放出制御皮膜溶液を噴霧・コーティングし、徐放性球形微粒子を得た（この微粒子を「実施例1粒子」と呼称する）。この徐放性球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は $247.7 \mu\text{m}$ 、粒度分布に関する粒子径比（ $D_{90}/D_{10}$ ）は1.83であった。また、粒子径の算術標準偏差は $69.6 \mu\text{m}$ であり、粒子径の変動係数は28.1%であった。本実施例のコア微粒子および徐放性球形微粒子中のアンブロキソール塩酸塩含量は、それぞれ8

30

40

50

7.8 wt%および59.3 wt%であった。

【0054】

[実施例2]

ヒドロキシプロピルセルロース(商品名: HPC-L、日本曹達)47.68gを精製水1543gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩(平均粒子径約3 $\mu$ m)397gを懸濁させた溶液を液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機(MP-01-SPC型-内筒なし)中に、給気温度90、給気風量40~60m<sup>3</sup>/hの条件でノズル口径1.2mmから連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径105 $\mu$ m以下のものを除去してコア微粒子を得た。ヒドロキシプロピルセルロース(商品名: HPC-L)4.9gを精製水169.2gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩(平均粒子径約3 $\mu$ m)20gを懸濁させてレイヤリング溶液を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名: TC-5E、信越化学工業)5.25gおよびスクラロース2.25gを精製水142.5gに溶解させて、シールコーティング溶液を調製した。エチルセルロース(商品名: エトセル10)85.71gおよびTC-5R26.79gを80重量%エタノール溶液1293.75gに溶解させて、放出制御皮膜溶液を調製した。コア微粒子250gを転動流動層造粒機(MP-01型)に投入し、流動させながら、レイヤリング溶液を噴霧してレイヤリング微粒子とした。次いで同機にレイヤリング微粒子250gを投入し、シールコーティング溶液を噴霧しコーティングしてシールコーティング微粒子とした後、引き続き、放出制御皮膜溶液を噴霧・コーティングし、徐放性球形微粒子を得た(この微粒子を「実施例2粒子」と呼称する)。この徐放性球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は386.5 $\mu$ m、粒度分布に関する粒子径比( $D_{90}/D_{10}$ )は1.84であった。また、粒子径の算術標準偏差は108.7 $\mu$ mであり、粒子径の変動係数は28.1%であった。本実施例のコア微粒子および徐放性球形微粒子中のアンブロキソール塩酸塩含量は、それぞれ88.5 wt%および59.8 wt%であった。

10

20

【0055】

[比較例1]

HPC-L62.4gを精製水2156gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩(平均粒子径約3 $\mu$ m)254.8gを攪拌分散させ、レイヤリング液を調整する。ヒプロメロース(商品名: TC-5E、信越化学工業)5.25g及びスクラロース(商品名: スクラロースP、三栄源エスエフアイ)2.25gを精製水142.5gに加え攪拌分散させシールコーティング液を調整する。エチルセルロース(商品名: エトセル10、ダウ)85.71g及びヒプロメロース(商品名: TC-5R、信越化学工業)26.79gに80重量%エタノール溶液1293.75gを加え攪拌溶解させて放出制御溶液とする。結晶セルロース(粒)(商品名: セルフィアCP102、旭化成ケミカルズ)250gを転動流動型コーティング造粒機(MP-01型)に投入し、転動流動させながらレイヤリング液を噴霧し、レイヤリングを行った。噴霧後乾燥した後、105 $\mu$ m以下のものを除去して、薬物レイヤリング微粒子を得た。次いでレイヤリング微粒子250gを同機に投入し、シールコーティング溶液を噴霧してシールコート微粒子とした後、引き続き、放出制御溶液を噴霧・コーティングし、徐放性球形微粒子を得た(この微粒子を「比較例1粒子」と呼称する)。この徐放性球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は283.6 $\mu$ m、粒度分布に関する粒子径比( $D_{90}/D_{10}$ )は1.63であった。また、粒子径の算術標準偏差は60.2 $\mu$ mであり、粒子径の変動係数は21.2%であった。本比較例の薬物レイヤリング微粒子および徐放性球形微粒子中のアンブロキソール塩酸塩含量は、それぞれ44.9 wt%および30.4 wt%であった。

30

40

【0056】

[参考例1] 崩壊剤粒子の製造

トウモロコシデンブン150gおよびアセスルファミカリウム(商品名: サネット、協和キリンフーズ)7.5gを精製水850gに懸濁したものを、攪拌しながら58に加熱した後、冷却してトウモロコシデンブン溶液を調製する。D-マンニトール(商品名: ペアリトール50C、ロケットジャパン)513g、結晶セルロース(商品名: セオラス

50

K G - 8 0 2、旭化成ケミカルズ) 1 5 0 g、カルメロース(商品名: N S - 3 0 0、五徳薬品) 4 5 gおよびクロスポビドン(商品名: コリドン C L - S F、B A S F) 2 2 . 5 gを転動流動型コーティング造粒機(M P - 0 1型)に投入し、流動させながらトウモロコシデンブンを噴霧して造粒乾燥を行った。これを「参考例1粒子」と呼称する。  
【 0 0 5 7 】

[ 参考例 2 ] 崩壊剤混合粉体の製造

直打用マンニトール(商品名: グラニュール R : フロイント産業) 1 0 0 0 g、カルメロース(商品名: N S 3 0 0、五徳薬品) 4 8 0 g、沈降性炭酸カルシウム(備北粉化工業) 2 8 0 g、軽質無水ケイ酸(商品名: アドソリダー 1 0 1、フロイント産業) 8 0 gおよび結晶セルロース(商品名: K G - 8 0 2、旭化成ケミカルズ) 1 6 0 gを秤取し、V型回転式散剤混合機(瀧澤医科工業: Y T - 2 V型)に投入して混合した。これを「参考例2粉末」と呼称する。

【 0 0 5 8 】

[ 実施例 3 ]

実施例1粒子または実施例2粒子を徐放性球形微粒子原料とし、添加剤として参考例1粒子、参考例2粉末、トウモロコシデンブン造粒物(商品名: グラフロー M、日澱化学)、N S - 3 0 0、またはコリドン C L - S Fとフマル酸ステアリルナトリウム(商品名: P R U V、J R Sファーマ)を用い、表1に示すとおり成分を秤取して混合し、径10 mmの杵を用い、10 k Nの打錠圧にて重量340 mgの錠剤に成形し、錠剤硬度および口腔内崩壊時間を測定した。その結果、球形微粒子100部に対して崩壊剤が100部を遙かに下回る量の配合であっても、錠剤硬度は、その錠剤が市場での流通に十分に耐える40 N以上の硬度を有し、口腔内の崩壊時間も30秒以内に製しうることがわかった。

【 0 0 5 9 】

【 表 1 】

錠剤の硬度と口腔内崩壊時間

実施例1粒子	60.0	75.0	60.0	75.0	75.0					
実施例2粒子						60.0	75.0	60.0	75.0	75.0
参考例1粒子	39.5	24.5				39.5	24.5			
参考例2粉末			39.5					39.5		
グラフロー				18.0					18.0	
NS300					18.0					18.0
コリドン				6.5	6.5				6.5	6.5
PRUV	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
錠剤硬度	70.7	52.5	51.5	62.5	52.3	66.3	50.6	49.7	60.2	49.1
崩壊時間	15	22	15	25	15	15	18	14	20	16

各成分の配合量は重量部、錠剤硬度はN、口腔内崩壊時間は秒である。

【 0 0 6 0 】

## [ 比較例 2 ]

比較例 1 粒子を徐放性球形微粒子原料とし、表 2 に示すとおりに成分を秤取して混合し、径 10 mm の杵を用い、10 kN の打錠圧にて重量 340 mg の錠剤に成形し、錠剤硬度および口腔内崩壊時間を測定した。その結果、球形微粒子 100 部に対して崩壊剤が 100 部を下回る量の配合では、錠剤硬度を、その錠剤が市場での流通に十分に耐える 40 N 以上の硬度に成形することができなかつた。また、十分な錠剤硬度を得るには、比較例 1 粒子の錠剤中の配合量を、50 重量%以下にする必要があつた。

【 0 0 6 1 】

【 表 2 】

錠剤の硬度と口腔内崩壊時間

比較例1粒子	60.0	75.0	60.0	75.0	75.0	42.0
参考例1粒子	39.5	24.5				57.5
参考例2粉末			39.5			
グラフロー				18.0		
NS300					18.0	
コリドン				6.5	6.5	
PRUV	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
錠剤硬度 (単位:N)	22.3	13.5	21.3	20.1	25.4	49.0
崩壊時間 (単位:秒)	12	18	14	16	10	15

各成分の配合量は重量部である。

【 0 0 6 2 】

[ 実施例 4 ]

ヒドロキシプロピルセルロース(商品名: HPC-M、日本曹達) 16.67 g を水 1350 g に溶解した溶液に、パラシクロビル塩酸塩 300 g を溶解乃至懸濁したものを液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機(MP-01-SPC型-内筒なし)中に、給気温度 90、給気風量 40~60 m<sup>3</sup>/h の条件でノズル口径 1.2 mm から連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径 105 μm 以下のものを除去してコア微粒子を得た。エチルセルロース(商品名: エトセル7、ダウ) 5.4 g 及びヒプロメロース(商品名: TC-5R) 13.5 g を 80 重量%エタノール溶液 776.25 g に溶解して苦味マスキング溶液を調製した。コア微粒子 250 g を転動流動型コーティング造粒機(MP-01型)に投入し、転動流動させながら苦味マスキング溶液を噴霧し、レイヤリングを行った。この苦味マスク球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は 233.4 μm、粒度分布に関する粒子径比(D<sub>90</sub>/D<sub>10</sub>)は 1.98 であった。また、粒子径の算術標準偏差は 75.4 μm であり、粒子径の変動係数は 32.3% であった。本実施例のコア微粒子および苦味マスキング球形微粒子中のパラシクロビル塩酸塩含量は、それぞれ 94.7 wt% および 74.6 wt% であった。

【 0 0 6 3 】

次に、製した苦味マスク球形微粒子を用い、表 3 に示すとおりに成分を秤取して混合し

、径10mmの杵を用い、10kNの打錠圧にて重量340mgの錠剤に成形し、錠剤硬度および口腔内崩壊時間を測定した。その結果、球形微粒子100部に対して崩壊剤が100部を遙かに下回る量の配合であっても、錠剤硬度は、その錠剤が市場での流通に十分に耐える40N以上の硬度を有し、口腔内の崩壊時間も30秒以内に製しうることがわかった。

【0064】

【表3】

錠剤の硬度と口腔内崩壊時間

苦味マスク球形微粒子	75.0	75.0	75.0
NS-300	18.0		
セオラスKG-802		12.25	
グラフローM		12.25	18.0
コリドンCL-SF	6.5		6.5
PRUV	0.5	0.5	0.5
錠剤硬度(単位:N)	56.5	45.8	60.0
崩壊時間(単位:秒)	12	10	26

各成分の配合量は重量部である。

【0065】

[実施例5]

ヒドロキシプロピルセルロース(商品名: HPC-L) 33.33gを水777.77gに溶解した溶液に、ジルチアゼム塩酸塩300gを溶解乃至懸濁したものを液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機(MP-01-SPC型-内筒なし)中に、給気温度90、給気風量40~60m<sup>3</sup>/hの条件でノズル口径1.2mmから連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径105μm以下のものを除去してコア微粒子を得た。アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(オイドラギットRL100、エボニック)6.11g、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(オイドラギットRS100、エボニック)54.99gおよびクエン酸トリエチル(シトロフレックス2、森村商事)6.11gを80重量%エタノール溶液1124.24gに溶解した溶液に、タルク(松村産業)を懸濁させ、放出制御溶液を調製する。コア微粒子250gを転動流動型コーティング造粒機(MP-01型)に投入し、転動流動させながら放出制御溶液を噴霧し、レイヤリングを行った。この放出制御球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は250.1μm、粒度分布に関する粒子径比(D<sub>90</sub>/D<sub>10</sub>)は2.07であった。また、粒子径の算術標準偏差は80.9μmであり、粒子径の変動係数は32.3%であった。本実施例のコア微粒子および放出制御球形微粒子中のジルチアゼム塩酸塩含量は、それぞれ90.0wt%および70.9wt%であった。

【0066】

次に、製した放出制御球形微粒子を用い、表4に示すとおり成分を秤取して混合し、径10mmの杵を用い、10kNの打錠圧にて重量340mgの錠剤に成形し、錠剤硬度

10

20

30

40

50

および口腔内崩壊時間を測定した。その結果、球形微粒子100部に対して崩壊剤が100部を遙かに下回る量の配合であっても、錠剤硬度は、その錠剤が市場での流通に十分に耐える40N以上の硬度を有し、口腔内の崩壊時間も30秒以内に製しうることがわかった。

【0067】

【表4】

錠剤の硬度と口腔内崩壊時間

放出制御球形微粒子	75.0	75.0	75.0	75.0
参考例2粉末	24.5			
NS-300		24.5	12.25	
セオラスKG-802			12.25	
グラフローM				18.0
コリドンCL-SF				6.5
PRUV	0.5	0.5	0.5	0.5
錠剤硬度(単位:N)	56.5	45.8	60.0	79.0
崩壊時間(単位:秒)	20	10	13	29

10

20

各成分の配合量は重量部である。

【0068】

[比較例3]

TC-5Rを12g、ポリソルベート80(商品名:Tween80、日光ケミカルズ)を2gとり精製水336gに溶かした溶液に、タルク6gを懸濁させて下掛けコーティング溶液を調製する。塩酸ピオグリタゾン(商品名:ピオグリタゾン)を330.6g、TC-5Rを200g、グリシン(有機合成薬品工業)を160g、Tween80を10g秤量し、80重量%エタノール溶液4775gに溶解乃至分散させてレイヤリング溶液を調製する。

【0069】

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE(オイドラギットE100:エボニック)151g、エチルセルロース(商品名:エトセル7、ダウ)5g、軽質炭酸マグネシウム(協和化学工業)19g、ステアリン酸ナトリウム(商品名:PRUV、レッテンマイヤー・ジャパン)2.5g、スクラロース(三栄源エフ・エフ・アイ)5g、含水二酸化ケイ素(商品名:カープレックス:DSL、ジャパン)40.5g、タルク(松村産業)17gを秤量し、エタノール1263.5gと精製水140.5gの混液に溶解乃至分散させて苦味マスキング溶液を得た。

40

【0070】

セルフィアCP102を479.4gとり転動流動層造粒・コーティング機(SFCMINI:フロイント産業)に投入し、転動流動させながら上記下掛けコーティング溶液を噴霧した後、レイヤリング液を噴霧し、レイヤリングを行った。噴霧後乾燥した後、105μm以下のものを除去して、薬物レイヤリング微粒子を得た。次いで、コア微粒子600gを同機に仕込み、苦味マスキング溶液を噴霧し、苦味マスク球形微粒子を得た。こ

50

の球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は265 μm、粒度分布に関する粒子径比 ( $D_{90} / D_{10}$ ) は1.63であった。また、粒子径の算術標準偏差は59.1 μmであり、粒子径の変動係数は22.3%であった。本比較例の薬物レイヤリング微粒子および苦味マスキング球形微粒子中の塩酸ピオグリタゾン含量は、それぞれ27.6wt%および19.4wt%であった。

【0071】

次に、製した苦味マスク球形微粒子を用い、表5に示すとおり成分を秤取して混合し、径10mmの杵を用い、10kNの打錠圧にて重量340mgの錠剤に成形し、錠剤硬度および口腔内崩壊時間を測定した。その結果、球形微粒子100部に対して崩壊剤が100部を下回る量の配合では、錠剤硬度を、その錠剤が市場での使用に十分に耐える40N以上の強度に成形することができなかった。また、十分な錠剤硬度を得るには、比較例1粒子の錠剤中の配合量を、50重量%以下にする必要があった。

【0072】

【表5】

錠剤の硬度と口腔内崩壊時間

苦味マスク球形微粒子	60.0	75.0	60.0	75.0	75.0	47.3
参考例1粒子	39.5	24.5				
参考例2粉末			39.5			
グラニュトールR						37.5
グラフローM				18.0		
NS-300					18.0	
コリドンCL-SF				6.5	6.5	3.8
LH-11						6.7
セオラスKG-802						4.2
PRUV	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
錠剤硬度(単位:N)	29.3	19.7	30.3	25.1	30.4	55.1
崩壊時間(単位:秒)	15	16	14	19	16	20

各成分の配合量は重量部。

LH-11は信越化学社製の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース。

【0073】

[実施例6]

実施例1粒子を用い、その7.5重量部に、麦芽糖水アメ(商品名:マルスター、林原商事)を1.83重量部(固形分として1.4重量部)滴下練合し、水アメを薬物含有微粒子に均一に馴染ませ湿塊粒とした。得られた湿塊粒を15mm径の円形の鋳型を用い、1kNの圧力で圧縮充填して成形し取り出した後、40℃で12時間真空乾燥することで



口腔内崩壊錠剤（質量600mg）を製した。この錠剤の硬度は60Nであり、口腔内の崩壊時間は15秒以内であった。また、この錠剤および実施例1粒子の溶出プロファイルは図2に示すとおり同じであり、錠剤化する際の粒子に被覆された皮膜の変性は生じていないと考えられた。

【0074】

[実施例7]

実施例1粒子を用い、その5.5重量部に、ポビドン（商品名：プラスドンK-30、ISPジャパン）の30%水溶液を1重量部（固形分として0.3重量部）滴下練合し、結合剤を薬物含有微粒子に均一に馴染ませ湿塊粒とした。得られた湿塊粒を15mm径の円形の鋳型を用い、1kNの圧力で圧縮充填して成形し取り出した後、40℃で12時間真空乾燥することで口腔内崩壊錠剤（質量600mg）を製した。この錠剤の硬度は70Nであり、口腔内の崩壊時間は15秒以内であった。また、この錠剤および実施例1粒子の溶出プロファイルは図2に示すとおり同じであり、錠剤化する際の粒子に被覆された皮膜の変性は生じていないと考えられた。

10

【0075】

[実施例8]

実施例4で製した苦味マスク球形微粒子を用い、その7.5重量部に、マルスターを1.83重量部（固形分として1.4重量部）滴下練合し、水アメを薬物含有微粒子に均一に馴染ませ湿塊粒とした。得られた湿塊粒を15mm径の円形の鋳型を用い、1kNの圧力で圧縮充填して成形し取り出した後、40℃で12時間真空乾燥することで口腔内崩壊錠剤（質量600mg）を製した。この製剤の硬度は65Nであり、口腔内の崩壊時間は15秒以内であった。

20

【0076】

[実施例9]

実施例4で製した苦味マスク球形微粒子を用い、その5.5重量部に、プラスドンK-30の30%水溶液を1部（固形分として0.3重量部）を滴下練合し、結合剤を薬物含有微粒子に均一に馴染ませ湿塊粒とした。得られた湿塊粒を15mm径の円形の鋳型を用い、1kNの圧力で圧縮充填して成形し取り出した後、40℃で12時間真空乾燥することで口腔内崩壊錠剤（質量600mg）を製した。この製剤の硬度は69Nであり、口腔内の崩壊時間は15秒以内であった。

30

【0077】

[実施例10]

ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-L、日本曹達）19.8gを精製水640.2gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩（平均粒子径約3μm）165gを懸濁させた溶液を液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機（パウレック：MP-01-SPC型-内筒なし）中に、給気温度90℃、給気風量40~60m<sup>3</sup>/hの条件でノズル口径1.2mmから連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径105μm以下のものを除去してコア微粒子を得た。この操作を2回繰り返して実施し、得た粒子を混合後以下の実験に用いた。ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-L、）9.8gを精製水338.4gに溶解した溶液に、アンブロキソール塩酸塩（平均粒子径約3μm）40gを懸濁させてレイヤリング溶液を調製した。オイドラギットNE30D（固形分30%の水懸濁液：エポニック）を112.75g、タルク（松村産業）を38.825g、HPC-Lを7.35gをとり、これを精製水158.73gに溶解乃至懸濁させて放出制御溶液を調製した。コア微粒子250gを転動流動層造粒機（MP-01型）に投入し、流動させながら、レイヤリング溶液を噴霧してレイヤリング微粒子とした、次いで同機にレイヤリング微粒子250gを投入し、放出制御皮膜溶液を噴霧・コーティングし、放出制御球形微粒子を得た。この放出制御球形微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は238.0μm、粒度分布に関する粒子径比（D90/D10）は1.90であった。また、粒子径の算術標準偏差は74.6μmであり、粒子径の変動係数は31.3%であった。本実施例のコア微粒子および放出制御球形微粒子のアンブロキソール塩酸

40

50

塩含量は、それぞれ 87.8 wt% および 53.7 wt% であった。

【0078】

放出制御球形微粒子 250 g を転動流動層造粒機 (MP-01型) に投入し、マルトース (商品名 サンマルト-ミドリ: 林原商事) 28.125 g およびポビドン (商品名: プラスドン K-30、ISP ジャパン) 3.125 g を精製水 125 g に溶解した溶液を噴霧し、微粒子表面へのマルトースとポビドンの被覆的造粒を行い、乾燥した。このようにして製した粒子 100 部に対し PRUV (フマル酸ステアリルナトリウム) を 0.3 部混合したものを、卓上錠剤成形機 (HANDTAB-200、市橋精機) にて、長径 18.6 mm 短径 7.3 mm のカプセル形杵を用い、打錠圧 2.5 kN で、1錠当たりの質量 900 mg、初期硬度 34 N の錠剤に製した。この錠剤を恒温恒湿機 (ナガノサイエンス: LH21-11M) を用い 25-75% RH の加温加湿下に 3 時間保存した後、乾燥機 (タバイエスペック: PV-221) を用い、50 で 1 時間乾燥した結果、硬度が 90 N、口腔内崩壊時間が 30 秒以内の錠剤が得られた。

【0079】

[実施例 11]

ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-M、日本曹達) 16.67 g、スクラロース (商品名: スクラロース P、三栄源エフエフアイ) 1.35 g、タウマチン (商品名 サンスイート T: 三栄源エフエフアイ) 0.16 g 及び塩化ナトリウム (鳴門塩業) 5.40 g を精製水 1350 g に溶解した溶液に、バラシクロビル塩酸塩 300 g を溶解乃至懸濁したものを液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機 (MP-01-SPC型-内筒なし、パウレック) 中に、給気温度 80、給気風量 40~60 m<sup>3</sup>/h の条件でノズル口径 1.2 mm から連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径 425 μm 以上及び 105 μm 以下のものを除去してコア微粒子を得た。エチルセルロース (商品名: エトセル 45、ダウ) 9.65 g、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E (商品名: オイドラギット EPO、エポニック) 1.71 g 及びヒマシ油 1.12 g (小堺製薬) を 90 重量% エタノール溶液 (エタノール 9: 精製水 1 の混合液) 237.27 g に溶解してアンダーコーティング溶液を調製した。コア微粒子 250 g を転動流動型コーティング造粒機 (MP-01型、パウレック) に投入し、給気温度 55、給気風量 36 m<sup>3</sup>/h の条件で転動流動させながらアンダーコーティング溶液を噴霧した後乾燥して、アンダーコーティング球形微粒子を得た。次にメタクリル酸コポリマー LD (商品名: オイドラギット L30D-55、エポニック) 26.07 g、タルク (松村産業) 3.91 g 及びクエン酸トリエチル (商品名: シトロフレックス 2、森村商事) 0.78 g を精製水 94.16 g に分散してオーバーコーティング溶液を調整した。アンダーコーティング球形微粒子 250 g を転動流動型コーティング造粒機 (MP-01型、パウレック) に投入し、給気温度 55、給気風量 36 m<sup>3</sup>/h の条件で転動流動させながらオーバーコーティング溶液を噴霧し、乾燥した後、粒子径 500 μm 以上のものを除去して放出制御微粒子を得た (この微粒子を「実施例 11 粒子」と呼称する)。この放出制御微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は 288.5 μm、粒度分布に関する粒子径比 (D90/D10) は 2.22 であった。また、粒子径の算術標準偏差は 99.5 μm であり、粒子径の変動係数は 34.5% であった。本実施例のコア微粒子および放出制御粒子中のバラシクロビル塩酸塩含量は、それぞれ 92.7 wt% および 84.1 wt% であった。

【0080】

[実施例 12]

ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-M、日本曹達) 123.6 g、スクラロース 10.0 g (商品名: スクラロース P、三栄源エフエフアイ)、タウマチン 1.2 g (商品名 サンスイート T: 三栄源エフエフアイ) 及び塩化ナトリウム 40.0 g (鳴門塩業) を精製水 10000 g に溶解した溶液に、バラシクロビル塩酸塩 2224 g を溶解乃至懸濁したものを液体原料とし、噴霧乾燥式流動層造粒機 (GPCG-15-内筒なし、パウレック) 中に、給気温度 85、給気風量 6.5 m<sup>3</sup>/min の条件でノズル口径 1.8 mm から連続噴霧・レイヤリングを行い乾燥した後、粒子径 425 μm 以上及び

105  $\mu\text{m}$ 以下のものを除去してコア微粒子を得た。エチルセルロース（商品名：エトセル45、ダウ）19.31g、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（商品名：オイドラギットEPO、エポニック）3.41g及びヒマシ油2.25g（小堺製薬）を90重量%エタノール溶液（エタノール9：精製水1の混合液）474.6gに溶解してアンダーコーティング溶液を調製した。コア微粒子500gを転動流動型コーティング造粒機（MP-01型、パウレック）に投入し、給気温度55、給気風量60 $\text{m}^3/\text{h}$ の条件で転動流動させながらアンダーコーティング溶液を噴霧し、乾燥した後、アンダーコーティング球形微粒子を得た。次にメタクリル酸コポリマーLD（商品名：オイドラギットL30D-55、エポニック）54.22g、タルク（松村産業）8.14g及びクエン酸トリエチル（商品名：シトロフレックス2、森村商事）1.63gを精製水195.9gに分散してオーバーコーティング溶液を調整した。アンダーコーティング球形微粒子525gを転動流動型コーティング造粒機（MP-01型、パウレック）に投入し、給気温度55、給気風量60 $\text{m}^3/\text{h}$ の条件で転動流動させながらオーバーコーティング溶液を噴霧し、乾燥した後、粒子径500 $\mu\text{m}$ 以上のものを除去して放出制御微粒子を得た（この微粒子を「実施例12粒子」と呼称する）。この放出制御微粒子の体積基準で算出する時の平均粒子径は329.1 $\mu\text{m}$ 、粒度分布に関する粒子径比（D90/D10）は2.91であった。また、粒子径の算術標準偏差は134.2 $\mu\text{m}$ であり、粒子径の変動係数は40.7%であった。本実施例のコア微粒子および放出制御微粒子中のバラシクロビル塩酸塩含量は、それぞれ92.7wt%および84.1wt%であった。

【0081】

[実施例13]

実施例11粒子8.90部を流動層造粒機（FLO-MINI：フロイント産業）に入れ、マルトース（商品名サンマルト-ミドリ：林原商事）0.93部及びタウマチン0.02部（商品名サンスイートT：三栄源エフエフアイ）の水溶液をスプレーして造粒・乾燥した。これを18号（目開き850 $\mu\text{m}$ ）で整粒し、得られた整粒物に軽質無水ケイ酸（商品名アドソリダー101：フロイント産業）0.10部及びステアリン酸マグネシウム（植物性：太平化学）0.05部を加えて混合した。得られた混合末を卓上錠剤成形機（HANDTAB-200：市橋精機）にて、長径18.6mm短径7.3mmのカプセル形枠を用い、打錠圧3.5kNで、1錠当たりの質量880mg、初期硬度20Nの錠剤を製した。つぎにこの打錠物を恒温恒湿機（ナガノサイエンス：LH21-11M）を用いて25-75%RHの加温加湿下に3時間保存した後、乾燥機（タバイエスベック：PV-221）を用いて50で1時間乾燥し、口腔内崩壊錠剤を得た。この錠剤の硬度は253Nであり、口腔内の崩壊時間は45秒であった。また、この錠剤および実施例11粒子の溶出プロファイルは図3に示すとおり同じであり、錠剤化する際の粒子に被覆された皮膜の破壊は生じていないと考えられた。

【0082】

[実施例14]

実施例11粒子8.25部を流動層造粒機（FLO-MINI：フロイント産業）に入れ、マルトース（商品名サンマルト-ミドリ：林原商事）1.12部、Dマンニトール（商品名マンニットP：三菱フードテック）0.48部及びタウマチン0.02部（商品名サンスイートT：三栄源エフエフアイ）の水溶液をスプレーして造粒・乾燥した。これを18号（目開き850 $\mu\text{m}$ ）で整粒し、得られた整粒物に軽質無水ケイ酸（商品名アドソリダー101：フロイント産業）0.09部及びステアリン酸マグネシウム（植物性：太平化学）0.04部を加えて混合した。得られた混合末を卓上錠剤成形機（HANDTAB-200：市橋精機）にて、長径18.6mm短径7.3mmのカプセル形枠を用い、打錠圧6kNで、1錠当たりの質量950mg、初期硬度20Nの錠剤を製した。つぎにこの打錠物を恒温恒湿機（ナガノサイエンス：LH21-11M）を用いて25-75%RHの加温加湿下に3時間保存した後、乾燥機（タバイエスベック：PV-221）を用いて50で1時間乾燥し、口腔内崩壊錠剤を製した。この錠剤の硬度は206Nであり、口腔内の崩壊時間は35秒であった。また、この錠剤および実施例12粒子の溶出プ

ロファイルは図3に示すとおり同じであり、錠剤化する際の粒子に被覆された皮膜の破壊は生じていないと考えられた。

【0083】

[実施例15]

実施例11粒子8.67部、軽質無水ケイ酸(商品名アドソリダー101:フロイント産業)0.02部及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名L-HPC-NBD22:信越化学)0.16部を流動層造粒機(FLO-MINI:フロイント産業)に入れ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名L-HPC-NBD22:信越化学)0.85部、スクラロース(商品名:スクラロースP、三栄源エフエフアイ)0.02部及びタウマチン(商品名サンスイートT:三栄源エフエフアイ)0.02部の水溶液をスプレーして造粒・乾燥した。これを18号(目開き850 $\mu$ m)で整粒し、得られた整粒物にクロスポビドン(商品名:KollidonCL-SF、BASF)0.06部、香料(商品名ヨーグルトコートNDL93044、小川香料)0.01部、軽質無水ケイ酸(商品名アドソリダー101:フロイント産業)0.12部及びステアリン酸マグネシウム(植物性:太平化学)0.05部を加えて混合した。得られた混合末を卓上錠剤成形機(HANDTAB-200:市橋精機)にて、長径18.6mm短径7.3mmのカプセル杵を用い、打圧15KNで、1錠当たりの質量820mgに打錠し、口腔内崩壊製剤を製した。この錠剤の硬度は304Nであり、口腔内の崩壊時間は31秒であった。

10

【0084】

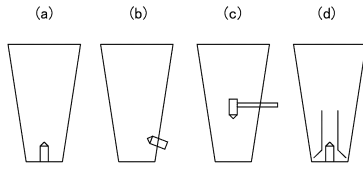
[実施例16]

実施例12粒子8.67部、軽質無水ケイ酸(商品名アドソリダー101:フロイント産業)0.02部及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名L-HPC-NBD22:信越化学)0.16部を転動流動型コーティング造粒機(MP-01型流動層仕様、パウレック)に入れ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名L-HPC-NBD22:信越化学)0.85部、スクラロース(商品名:スクラロースP、三栄源エフエフアイ)0.02部及びタウマチン(商品名サンスイートT:三栄源エフエフアイ)0.02部の水溶液をスプレーして造粒・乾燥した。これを18号(目開き850 $\mu$ m)で整粒し、得られた整粒物にクロスポビドン(商品名:KollidonCL-SF、BASF)0.06部、香料(商品名ヨーグルトコートNDL93044、小川香料)0.01部、軽質無水ケイ酸(商品名アドソリダー101:フロイント産業)0.12部及びステアリン酸マグネシウム(植物性:太平化学)0.05部を加えてV型回転式散剤混合機(VT-2V型、瀧澤医科工業)で混合した。得られた混合末をロータリー式打錠機(VIRG-0512:菊水製作所)にて、長径18.6mm短径7.3mmのカプセル杵を用い、打圧15KNで、1錠当たりの質量820mgに打錠し、口腔内崩壊製剤を製した。この錠剤の硬度は277Nであり、口腔内の崩壊時間は35秒であった。

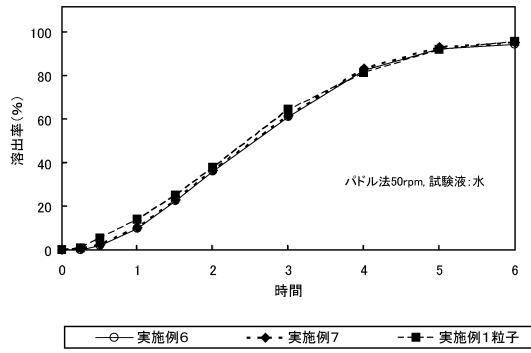
20

30

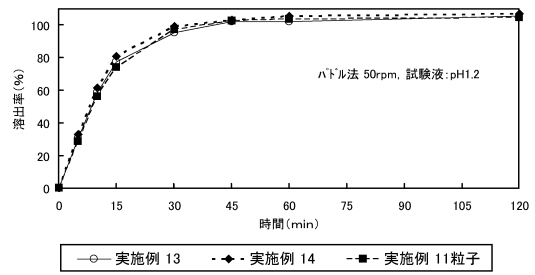
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/522 (2006.01)	A 6 1 K	31/522
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 J	3/06 (2006.01)	A 6 1 J	3/06 E

(72)発明者 山崎 淳治  
大阪府岸和田市三田町380 全星薬品工業株式会社内

(72)発明者 中野 善夫  
大阪府岸和田市三田町380 全星薬品工業株式会社内

(72)発明者 樋崎 雅也  
大阪府岸和田市三田町380 全星薬品工業株式会社内

(72)発明者 木下 直俊  
兵庫県伊丹市北伊丹8丁目121-1 株式会社パウレック内

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2008-013480(JP,A)  
特開2011-251959(JP,A)  
特表2009-500318(JP,A)  
特開2005-023058(JP,A)  
国際公開第2011/040195(WO,A1)  
粉体工学会研究発表会講演論文集,2000,1999巻秋期号,p.149-153

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A 6 1 K 9 / 1 4  
A 6 1 K 9 / 2 0  
A 6 1 K 3 1 / 1 3 7  
A 6 1 K 3 1 / 5 2 2  
A 6 1 K 4 7 / 1 0  
A 6 1 K 4 7 / 2 6  
A 6 1 K 4 7 / 3 2  
A 6 1 K 4 7 / 3 8  
A 6 1 J 3 / 0 6  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )