

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4277904号
(P4277904)

(45) 発行日 平成21年6月10日(2009.6.10)

(24) 登録日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 14 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-512834 (P2006-512834)	(73) 特許権者	000006677
(86) (22) 出願日	平成17年4月28日(2005.4.28)		アステラス製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2005/008142		東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(87) 国際公開番号	W02005/105045	(74) 代理人	100098501
(87) 国際公開日	平成17年11月10日(2005.11.10)		弁理士 森田 拓
審査請求日	平成18年3月17日(2006.3.17)	(74) 代理人	100109357
(31) 優先権主張番号	60/567,301		弁理士 矢野 恵美子
(32) 優先日	平成16年4月30日(2004.4.30)	(74) 代理人	100117846
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鈴木 ▲頼▼子
早期審査対象出願		(74) 代理人	100137464
			弁理士 濱井 康丞
		(72) 発明者	吉田 高之
			東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
			アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与用時限放出型粒子状医薬組成物及び該組成物を含有する口腔内速崩壊錠

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) 粒子状医薬組成物の中心部に不快な味を有する薬物(オメプラゾールを除く)を含有する核粒子と、(2) 中間層に2種類の水溶性成分である、不溶化促進剤及び不溶化物質を含有する層と、(3) 最外層に内部への水浸入速度を制御する水浸入量制御層とを、それぞれ含有し、前記(2)の中間層が、(i) 塩析型不溶化促進剤と(ii) 塩析不溶化物質を含有するか、または(iii) 酸型不溶化促進剤と(iv) 酸不溶化物質を含有し、下記の物質群より1種または2種以上選択されることを特徴とする、口腔内速崩壊錠に用いられる経口投与用時限放出型粒子状医薬組成物。

(i) 塩析型不溶化促進剤：炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、グリシン、アラニン、ソルビトール、キシリトール、イノシトール、白糖、ブドウ糖、及び果糖、並びにそれらの水和物

(ii) 塩析不溶化物質：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、N-イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、

10

20

及びポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレングリコール

(i i i) 酸型不溶化促進剤：クエン酸二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、リンゴ酸、及び酒石酸、並びにその水和物

(i v) 酸不溶化物質：カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー L、メタクリル酸コポリマー LD、乾燥メタクリル酸コポリマー LD、メタクリル酸コポリマー S、酢酸フタル酸セルロース、ゼイン、及びセラック

【請求項 2】

(1) 粒子状医薬組成物の中心部に不快な味を有する薬物（オメプラゾールを除く）を含有する核粒子と、(2) 中間層に 2 種類の水溶性成分である、不溶化促進剤及び不溶化物質を含有する層と、(3) 最外層に内部への水浸入速度を制御する水浸入量制御層とを、それぞれ含有し、前記(2) の中間層が、(i) 塩析型不溶化促進剤と(i i) 塩析不溶化物質を含有するか、または(i i i) 酸型不溶化促進剤と(i v) 酸不溶化物質を含有し、下記の物質群より 1 種または 2 種以上選択されることを特徴とする、口腔内速崩壊錠に用いられる経口投与用であり不快な味をマスキングする粒子状医薬組成物。

(i) 塩析型不溶化促進剤：炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、グリシン、アラニン、ソルビトール、キシリトール、イノシトール、白糖、ブドウ糖、及び果糖、並びにそれらの水和物

(i i) 塩析不溶化物質：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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 - ポリエチレングリコール移植片コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、N - イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドの N 位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、及びポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレングリコール

(i i i) 酸型不溶化促進剤：クエン酸二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、リンゴ酸、及び酒石酸、並びにその水和物

(i v) 酸不溶化物質：カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー L、メタクリル酸コポリマー LD、乾燥メタクリル酸コポリマー LD、メタクリル酸コポリマー S、酢酸フタル酸セルロース、ゼイン、及びセラック

【請求項 3】

中間層の重量に対する不溶化促進剤の割合が、20 重量%以上 95 重量%未満である請求の範囲 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 4】

中間層の重量に対する不溶化促進剤の割合が、30 重量%以上 90 重量%未満である請求の範囲 3 に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 5】

中間層の重量に対する不溶化促進剤の割合が、35 重量%以上 90 重量%未満である請求の範囲 4 に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 6】

中間層の被覆量が、薬物を含有する核粒子に対して、1 乃至 500 重量%である請求の範囲 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 7】

中間層の被覆量が、薬物を含有する核粒子に対して、1 乃至 300 重量%である請求の範囲 6 に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 8】

中間層の被覆量が、薬物を含有する核粒子に対して、20 乃至 200 重量%である請求の

10

20

30

40

50

範囲 7 に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 9】

水浸入量制御層が、1 種または 2 種以上の水不溶性物質を含み、さらに 1 種または 2 種以上の水溶性物質を含んでもよい、請求の範囲 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 10】

水不溶性物質が、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ジメチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ジメチルアミノエチルメタクリレート・メチルメタクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー、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、アミノアルキルメタクリレートコポリマー R S、乾燥メタクリル酸コポリマー L D、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、メタクリル酸コポリマー L、メタクリル酸コポリマー L D、メタクリル酸コポリマー S、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カゼイン、セラック、及びゼインからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 9 記載の粒子状医薬組成物。

10

【請求項 11】

水溶性物質が、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルファー化デンプン、カゼインナトリウム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、ショ糖脂肪酸エステル、デキストラン、デキストリン、乳糖、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プルラン、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレングリコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールポリエチレングリコール移植片コポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴール、ポリエチレンオキサイド、グリシン、アラニン、アスパルテーム、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マルトース、ブドウ糖、シクロデキストリン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、及びソルビトールからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 9 又は 10 記載の粒子状医薬組成物。

20

30

【請求項 12】

含有される薬物が、ソリフェナシンおよびその塩、又は、ジフェンヒドラミンおよびその塩である、請求の範囲 1 乃至 11 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 13】

粒子状医薬組成物の平均粒子径が 1 乃至 350 μm である請求の範囲 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物。

【請求項 14】

請求の範囲 1 乃至 13 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物を含有することを特徴とする口腔内速崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、経口投与用時限放出型粒子状医薬組成物、及び該医薬組成物を含有する口腔内速崩壊錠に関する。さらに詳しくは、本発明は、粒子状医薬組成物の中心部に薬物を含有する核粒子と、中間層に 2 種類の水溶性成分である不溶化促進剤及び不溶化物質を含有する層と、最外層に水不溶性物質を含有する水浸入量制御層とを、それぞれ含有する多層構造の経口粒子状医薬組成物であって、水浸入量制御層が内部への水の浸入速度を制御し、不溶化促進剤が不溶化物質の溶解を一時的に妨げることを可能にした経口投与用時限放出型粒子状医薬組成物及び該組成物を含有する口腔内速崩壊錠に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

顆粒剤・細粒剤・散剤等の経口粒子状医薬組成物は、錠剤やカプセル剤よりもサイズが小さいため、錠剤・カプセル剤の嚥下が困難な患者でも服用が容易な剤形である。また近年、患者が薬を服用する際の利便性を高めた剤形が注目され、中でも口腔内速崩壊錠は水なしでも服用することができ、かつ嚥下が容易であることから、さらに高い利便性を有している。

しかし、経口粒子状医薬組成物は、錠剤やカプセル剤よりもサイズが小さいために重量当たりの表面積が大きく、投与後体内の水に接触する面積が大きいため水の浸入速度が速く、服用後薬物が口腔内で速やかに放出されてしまい、種々の問題を引き起こしている。例えば薬物が不快な味を有する場合には、口腔内で速やかに放出された薬物が、患者に強い不快感を感じさせ、コンプライアンスを著しく低下させてしまう。また、口腔内で薬物が吸収される場合には、口腔内で速やかに放出された薬物が副作用発現・薬効の個体間差拡大等の問題を引き起こすことが懸念される。

10

【 0 0 0 3 】

上記の問題を回避するためには、経口粒子状医薬組成物において、一定時間口腔内で薬物放出を抑制することが必要である。例えば、薬物が不快な味を有する場合には、口腔内に経口粒子状医薬組成物が存在する一定時間薬物の溶出を抑制することにより、不快な味を遮蔽することができる。また口腔内での薬物の吸収が副作用発現・薬効の個体間差拡大等の問題を引き起こす場合には、口腔内に経口粒子状医薬組成物が存在する一定時間薬物溶出を抑制することにより、副作用発現・薬効の個体間差拡大等の問題を回避することができる。

20

一方、薬物が十分な薬効を発現するためには、経口粒子状医薬組成物から薬物が放出され、十分量体内に吸収される必要がある。一般的に薬物は消化管上部で吸収されることが多い。また製剤は時間と共に消化管を移動していく。これらを考慮すると、一定時間経口粒子状医薬組成物からの薬物放出を抑制した後は、経口粒子状医薬組成物が消化管下部へ移行する前に、薬物が速やかに放出されて消化管上部で吸収されるのが望ましい。

【 0 0 0 4 】

従って、薬物の不快な味の遮蔽、口腔内での吸収回避などの目的のためには、(1)口腔内で一定時間薬物放出を抑制する必要があると同時に、十分な薬効を得るためには、消化管内において(2)経口粒子状医薬組成物から速やかに薬物が放出されることが望まれる。さらに、薬物によって不快な味の程度や味の持続時間、口腔内での吸収速度が異なり、製剤によって口腔内滞留時間などが異なることから、(3)薬物放出を抑制する時間(以下、ラグタイムと略す)の長さを、薬物・製剤の特性に応じて任意にコントロール可能であることが求められている。これら3つの課題を同時に満たすこと、つまり一定時間薬物放出を抑制した後、薬物を速やかに放出するパターンとその任意のコントロールが求められている。

30

【 0 0 0 5 】

また、口腔内速崩壊錠では、種々の目的で薬物の放出制御を行う場合には、薬物放出を制御した粒子状医薬組成物を口腔内速崩壊錠に含有させる工夫がなされている。しかし、この口腔内速崩壊錠に含有させる粒子状医薬組成物は、口腔内でのザラツキ感を低減するために顆粒剤・細粒剤・散剤等の経口粒子状医薬組成物よりサイズを小さくすることが望まれている。しかし粒子状医薬組成物のサイズをより小さくした際には、薬物が更に速やかに放出されてしまい、3つの課題を同時に満たすためには更に格別な工夫を要する。

40

【 0 0 0 6 】

このような経口粒子状医薬組成物や口腔内速崩壊錠含有粒子状医薬組成物において、(1)初期薬物溶出の抑制、(2)その後の速やかな薬物放出、(3)ラグタイムのコントロール、を同時に満たすことは、一般的な方法では殆ど不可能である。通常、製剤からの薬物放出を制御するためには、薬物を含む製剤に対して種々の基剤を被覆する手法が用いられる。例えば、薬物を含有する製剤に対して水不溶性物質のみを被覆した場合には、製剤内部への水の浸入速度が抑制され、初期の薬物溶出を抑制することができる。しかし

50

、この手法では、水の浸入速度と薬物の放出速度が抑制されたままであるため、ラグタイム後に、速やかに薬物を放出することができない。また逆に被覆量を低減して、速やかな薬物放出を達成した場合には、水の浸入速度を抑制できず、初期の薬物溶出を抑制することができない。このように水不溶性物質のみの被覆では、製剤のサイズ、あるいは被覆量に関わらず、初期薬物溶出抑制の後、速やかな薬物放出を達成することは困難である。つまり3つの課題のうち、(3)ラグタイムのコントロール、は勿論のこと、(1)初期薬物溶出の抑制、(2)その後の速やかな薬物放出、を同時に満たすことはできない。

【0007】

そこで、初期の薬物溶出を抑制した後、速やかに薬物を放出するために、薬物を含有する製剤に対して水不溶性物質と水溶性物質の混合被膜を被覆する方法が、一般的に用いられている(特許文献1)。混合被膜中の水溶性物質が溶解するまでの間は、製剤内部への水の浸入速度が抑制され、初期の薬物溶出を抑制することができる。その後被膜中の水溶性物質が溶解すると、被膜に細孔が形成され、水の浸入速度が加速するため、速やかな薬物放出を達成できる。つまり3つの課題のうち、(1)初期薬物溶出の抑制、(2)その後の速やかな薬物放出、の2つの課題を満たすことができる。しかしこの手法でも、細孔が形成された被膜からの薬物放出が十分ではなく、ラグタイム後の薬物放出速度は比較的遅い。そのため3つめの課題の解決のために、被覆量を増加させてラグタイム延長を図った場合、ラグタイム後に速やかに薬物を放出することができない。また、混合被膜中の水溶性物質の量を増加させて速やかな薬物放出を図った場合には、薬物の放出速度の抑制が困難になり、ラグタイムを形成するまで被覆量を増加させると、やはり速やかな薬物放出を達成できなくなる。つまり、水不溶性物質と水溶性物質の混合被膜の被覆では、3つめの課題である、(3)ラグタイムのコントロール、を満たすことは不可能である。

【0008】

このように、薬物を含有する製剤に対して1層の被覆を行うだけでは、3つの課題を同時に解決することは困難である。そこで特許文献2では、薬物を含有する核粒子に対して2層の被覆層を被覆した速放性粒状物を開示している。水不溶性物質と水溶性物質の混合被膜だけでは速やかな薬物放出は達せられるものの、初期薬物溶出を十分に抑制できないために、この発明ではその上に第2層として水溶性物質を被覆することで初期薬物溶出を抑制することができている。しかし本発明者らの知見によれば、目的達成のためにはより長いラグタイムが必要である。またラグタイムのコントロールに関しては、何ら述べられておらず、困難である。

【特許文献1】国際公開02/96392パンフレット(米国特許出願公開2003/096791号明細書)

【特許文献2】特開2000-191519号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、本発明の目的は、経口投与を行うべく設計された粒子状の製剤において、十分な長さのラグタイムを有し、かつラグタイム後に速やかに薬物を放出でき、かつ薬物・製剤の特性・目的に応じて、ラグタイムの長さを任意にコントロール可能な経口投与用の時限放出型粒子状医薬組成物や該組成物を含有する口腔内速崩壊錠を提供することにある。また、本発明の他の目的は本明細書の記載から明らかとなる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

このような状況下、本発明者らは、薬物を含有する核粒子に対して、より役割が明確に異なる2層を被覆する手法が有効ではないかと着想して鋭意検討した。その結果、粒子状医薬組成物の中心部に薬物を含有する核粒子と、中間層に不溶化促進剤と不溶化物質との2種の水溶性成分を含有する層と、最外層に水不溶性成分を含む水浸入量制御層とを、それぞれ含有する多層構造の粒子状医薬組成物は、前記の3つの課題を同時に達成可能であることを知見した。すなわち、薬物を含有する核粒子に対して、一定時間は溶解せず、そ

10

20

30

40

50

の後速やかに溶解する中間層を被覆し、さらに製剤内部への水の浸入速度を制御する水浸入量制御層を被覆した粒子状医薬組成物とするときは、十分な長さのラグタイムを有し、ラグタイム後に速やかに薬物を放出可能で、かつ被覆量や各被覆層の成分を変化させることによって、ラグタイムの長さを2～20分までコントロール可能であることを見出した。

【0011】

従って、本発明の第1の特徴は、水溶性物質からなりラグタイム後は速やかに溶解するが、一定時間は溶解しない中間層にある。これまでは水不溶性物質と水溶性物質の組み合わせにより、ラグタイム形成と速やかな薬物放出のバランスが追求されてきたが、本発明者らは水溶性物質の中で、一方の物質が、他方の物質を不溶化する組み合わせを用いれば、前記の課題解決につながると考えた。すなわち、一方の水溶性物質（不溶化促進剤）が溶解し、他方の水溶性物質（不溶化物質）の不溶化を促すことで、薬物溶出を抑制する層を一時的に形成させ、その後不溶化促進剤が全て放出された後、不溶化物質が元来の水溶性を取り戻して、速やかな薬物放出が可能であると考えた。

【0012】

そのために用いた不溶化促進剤と、不溶化物質の組み合わせの一例が、以下の塩析型不溶化促進剤と、塩析不溶化物質である。

本発明における塩析不溶化物質とは、水中でLCST（下部完溶温度、lower critical solution temperature、化学大辞典（東京化学同人））を有する高分子（以下、LCST型高分子と略す）を包括する物質群である。また塩析型不溶化促進剤とは、下記の「水溶性塩」を包括する物質群である。LCST型高分子は、一定温度以下では水に溶解するが、一定温度以上では水に溶解しないという物性を有し、温度変化によって可逆的に水への溶解性が変化する。さらに文献International Journal of Pharmaceutics, 222, 259-270 (2001)に記載されているように、LCST型高分子はある種の水溶性塩の添加によっても、可逆的に水への溶解性が変化する。つまり、LCST型高分子が溶解している水溶液に対して、水溶性塩が添加されると、LCST型高分子が水と相分離し、析出・不溶化する。そして、水溶性塩が除去されると、LCST型高分子は再び水に溶解する。従って、この現象を利用することにより、薬物を含有する粒子を、塩析型不溶化促進剤（水溶性塩）と塩析不溶化物質（LCST型高分子）からなる層で被覆すれば、先に水に溶解した塩析型不溶化促進剤によって塩析不溶化物質の不溶化が促される。それにより形成された塩析不溶化物質の層によって、内部への水の浸入速度が抑制され、薬物が放出されないラグタイムが形成される。その後、被覆した塩析型不溶化促進剤が全て溶解・放出されると、塩析不溶化物質は水に溶解する。これにより薬物が速やかに放出されるのではないかと考えた。しかし、塩析型不溶化促進剤と塩析不溶化物質はともに、高い水溶性を有していることから、粒子状医薬組成物に被覆しても両者は速やかに溶解し、初期の薬物放出を抑制できないことが推測された。実際に、後述の試験法1における図1で説明するように、塩析型不溶化促進剤と塩析不溶化物質からなる層を被覆するだけでは、粒子状医薬組成物において十分なラグタイム形成が不可能であることが実証された。

【0013】

そこで本発明者らは、目的のラグタイムを形成するために鋭意検討したところ、本発明の第2の特徴である、水浸入量制御層による更なる被覆を着想した。つまり薬物を含有する核粒子を、不溶化促進剤と不溶化物質からなる中間層で被覆するだけでなく、さらに水浸入量を制御する層で被覆することにより、粒子状医薬組成物において十分なラグタイムを形成させることができることを見出した。これは中間層の外層に、主に水不溶性物質からなる水浸入量制御層を被覆することで、製剤内部への水の浸入速度が抑制され、そのために中間層の一時的な不溶化がゆっくりと進行して、長いラグタイムが形成されたと考えられた。さらに本発明者らは鋭意検討を進め、中間層の被覆量をある程度多くし、水浸入量制御層は被覆量を少なくすることで、十分なラグタイムを形成しながら、ラグタイム後に速やかに薬物が放出されることを見出した。これは、中間層成分は一時的に不溶化した

10

20

30

40

50

後には速やかに溶解するため、被覆量を多くしてもラグタイム後には速い薬物放出速度が達成されることに依る。さらに、水浸入量制御層は、主に水不溶性物質からなるので、被覆量が多い場合には薬物放出速度が低下したままであるが、本発明においては少量の被覆で十分であり、またそのことによりラグタイム後の薬物放出速度の遅延を回避できる。また、本発明では、中間層の被覆量や成分、水浸入量制御層の被覆量や成分を変化させることによって、目的に応じてラグタイムの長さを任意にコントロール可能であることを知見した。

【0014】

本発明者らはさらに粒子状医薬組成物において、前記の一時的不溶化を達成する上で好適な中間層における成分について鋭意検討した。その結果、中間層の成分は上記の水溶性の塩析型不溶化促進剤と水溶性の塩析型不溶化物質の配合のみに限定されるものではなく、他のタイプの不溶化促進剤と不溶化物質を配合した中間層を用いても、前記3つの課題を同時に解決可能であることを知見した。つまり水溶性であり、ある特性を満たす、上記以外の不溶化促進剤と不溶化物質を組み合わせた場合にも、薬物を含有する核粒子に対して、それらからなる中間層を被覆し、さらに水浸入量制御層を被覆する粒子状医薬組成物は、前記3つの課題の解決を一挙に実現可能であることを知見した。例えば中間層成分は、上記に示した塩析型不溶化促進剤（水溶性塩など）と塩析不溶化物質（LCST型高分子など）の組み合わせに限らず、環境の温度を変化させて不溶化する、温度型不溶化促進剤と温度不溶化物質の組み合わせを用いても、課題が達成可能である。またpH変化による不溶化を利用して、pH型不溶化促進剤とpH不溶化物質の組み合わせも同様に目的を達しうる。つまり不溶化促進剤と不溶化物質が共に水溶性であり、不溶化促進剤が不溶化物質を不溶化する性質を有してさえおれば、その不溶化の原理に関わらず、(1)初期薬物溶出の抑制、(2)ラグタイム後の速やかな薬物放出、(3)ラグタイムのコントロール、という3つの課題を同時に達成することが可能となる。一方水浸入量制御層は、粒子状医薬組成物内部への水の浸入速度を抑制する目的で被覆されていることから、この成分としては限定されない。

【0015】

本発明はこれらの知見に基づいて、更に検討を進めて完成に至ったものであり、

1. 粒子状医薬組成物の中心部に薬物を含有する核粒子と、中間層に2種類の水溶性成分である、不溶化促進剤及び不溶化物質を含有する層と、最外層に内部への水浸入速度を制御する水浸入量制御層とを、それぞれ含有する経口投与用時限放出型粒子状医薬組成物、
2. 粒子状医薬組成物の中心部に薬物を含有する核粒子と、中間層に2種類の水溶性成分である、不溶化促進剤及び不溶化物質を含有する層と、最外層に内部への水浸入速度を制御する水浸入量制御層とを、それぞれ含有する経口投与用マスキング粒子状医薬組成物、
3. 中間層が、塩析型不溶化促進剤と塩析不溶化物質を含有する、請求の範囲1または2記載の粒子状医薬組成物、
4. 塩析型不溶化促進剤が、 CST_1 が10以上である物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲3記載の粒子状医薬組成物、
5. 塩析型不溶化促進剤が、炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、グリシン、アラニン、ソルビトール、キシリトール、イノシトール、白糖、ブドウ糖、及び果糖、並びにそれらの水和物からなる物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲4記載の粒子状医薬組成物、
6. 塩析不溶化物質が、 CST_2 が55以下であり、かつ、 CST_3 が37以上である物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲2乃至5のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、
7. 塩析不溶化物質が、単独物質としては CST_2 が55以上、及び/又は CST_3 が

10

20

30

40

50

37 以下であるが、2種以上の物質を混合した混合物として $CS T_2$ が55 以下であり、かつ、 $CS T_3$ が37 以上である混合物群より選択される1種または2種以上である請求の範囲2乃至5のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、

8．塩析不溶化物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、N-イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子及びポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコールからなる物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲6又は7記載の粒子状医薬組成物、

10

9．中間層が、酸型不溶化促進剤と、酸不溶化物質を含有する、請求の範囲1または2記載の粒子状医薬組成物、

10．酸型不溶化促進剤が、pHが5以下である物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲9記載の粒子状医薬組成物、

11．酸型不溶化促進剤が、クエン酸二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、リンゴ酸、及び酒石酸、並びにその水和物からなる群から選択される請求の範囲10記載の粒子状医薬組成物、

12．酸不溶化物質が、口腔内を想定した試験液中では溶解し、pHが5以下の試験液中では溶解しない物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲9乃至11のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、

20

13．酸不溶化物質が、カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、酢酸フタル酸セルロース、ゼイン、及びセラックからなる物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲12記載の粒子状医薬組成物、14．中間層が、加熱型不溶化促進剤と、加熱不溶化物質を含有する、請求の範囲1または2記載の粒子状医薬組成物、

15．加熱型不溶化促進剤が、 T が+3 以上である物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲14記載の粒子状医薬組成物、

16．加熱型不溶化促進剤が、塩化マグネシウム、塩化鉄、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、臭化カルシウム、酢酸ナトリウム、コポリビドン、ポビドン、リン酸水素二ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、及び水酸化ナトリウムからなる物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲15記載の粒子状医薬組成物、

30

17．加熱不溶化物質が、 R_5 が0.8以下である物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲14乃至16のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、

18．加熱不溶化物質が、 $CS T_3$ が38 以上45 未満である物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲14乃至16のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、

19．加熱不溶化物質が、炭酸カルシウム、及び炭酸マグネシウムからなる物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲17記載の粒子状医薬組成物、

40

20．加熱不溶化物質が、N-イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、メタクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、セルロースのO位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、ビニルアルコールのO位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、ポリペンタペプチドを含む高分子、アミノ酸誘導体を含む高分子、ポリアルキレンオキサイドを含む高分子、含窒素環状基を有する高分子、及びポリ(メチルビニルエーテル)からなる物質群より選択される1種または2種以上である請求の範囲18記載の粒子状医薬組成物、

21．中間層が、冷却型不溶化促進剤と、冷却不溶化物質を含有する、請求の範囲1また

50

は 2 記載の粒子状医薬組成物、

22 . 冷却型不溶化促進剤が、 T が - 3 以下である物質群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 21 記載の粒子状医薬組成物、

23 . 冷却型不溶化促進剤が、塩化アンモニウム、硝酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、尿素、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム十二水和物、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム十水和物、グリシン、チオ硫酸ナトリウム五水和物、炭酸水素ナトリウム、シュウ酸アンモニウム一水和物、リンゴ酸、コハク酸二ナトリウム六水和物、塩酸システイン、コハク酸、及び酢酸ナトリウム三水和物からなる物質群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 22 記載の粒子状医薬組成物、

24 . 冷却不溶化物質が、 R_5 が 1 . 4 以上である物質群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 21 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物、

25 . 冷却不溶化物質が、 CST_4 が 28 以上 36 未満である物質群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 21 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物、

26 . 冷却不溶化物質が、ピロリン酸ナトリウム、アジピン酸、コハク酸、サリチル酸、ヒドロキノンからなる物質群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 24 記載の粒子状医薬組成物、

27 . 冷却不溶化物質が、プロトン供与体として機能する官能基（カルボキシル基、スルホン基、スチレンスルホン基等）を有するビニル系モノマーと、プロトン受容体として機能する官能基（アミド基等）を有するビニル系モノマーの共重合体、プロトン供与体として機能する官能基（カルボキシル基、スルホン基、スチレンスルホン基等）を有するビニル系高分子と、プロトン受容体として機能する官能基（アミド基等）を有するビニル系高分子の混合物、プロトン供与体として機能する官能基とプロトン受容体として機能する官能基を有するビニル系高分子（ポリ（N - アクリルアミド）等）、アニオン性官能基を有するビニル系モノマーとカチオン性官能基を有するビニル系モノマーの共重合体、アニオン性官能基を有するビニル系高分子とカチオン性官能基を有するビニル系高分子の混合物、アニオン性官能基とカチオン性官能基を有するビニル系高分子からなる物質群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 25 記載の粒子状医薬組成物、

28 . 冷却不溶化物質が、プロトン供与体として機能する官能基（カルボキシル基、スルホン基、スチレンスルホン基等）を有するビニル系モノマーと、プロトン受容体として機能する官能基（アミド基等）を有するビニル系モノマーの共重合体、プロトン供与体として機能する官能基（カルボキシル基、スルホン基、スチレンスルホン基等）を有するビニル系高分子と、プロトン受容体として機能する官能基（アミド基等）を有するビニル系高分子の混合物、プロトン供与体として機能する官能基とプロトン受容体として機能する官能基を有するビニル系高分子（ポリ（N - アクリルアミド）等）、アニオン性官能基を有するビニル系モノマーとカチオン性官能基を有するビニル系モノマーの共重合体、アニオン性官能基を有するビニル系高分子とカチオン性官能基を有するビニル系高分子の混合物、アニオン性官能基とカチオン性官能基を有するビニル系高分子からなる物質群より選択される 1 種または 2 種以上と、塩析型不溶化促進剤との混合物より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 25 記載の粒子状医薬組成物、

29 . 中間層の重量に対する不溶化促進剤の割合が、20 重量% 以上 95 重量% 未満である請求の範囲 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物、

30 . 中間層の被覆量が、薬物を含む核粒子に対して、1 乃至 500 重量% である請求の範囲 1 乃至 29 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物、

31 . 水浸入量制御層が、1 種または 2 種以上の水不溶性物質を含み、さらに 1 種または 2 種以上の水溶性物質を含んでもよい、請求の範囲 1 乃至 30 のいずれか 1 項に記載の粒子状医薬組成物、

32 . 水不溶性物質が、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ジメチ

10

20

30

40

50

ルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー、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、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カゼイン、セラック、及びゼインからなる群より選択される1種または2種以上である請求の範囲31記載の粒子状医薬組成物、

33. 水溶性物質が、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルファー化デンプン、カゼインナトリウム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、ショ糖脂肪酸エステル、デキストラン、デキストリン、乳糖、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プルラン、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴール、ポリエチレンオキサイド、グリシン、アラニン、アスパルテーム、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マルトース、ブドウ糖、シクロデキストリン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、及びソルビトールからなる群より選択される1種または2種以上である請求の範囲31又は32記載の粒子状医薬組成物、

34. 含有される薬物が、不快な味を有する薬物である請求の範囲1乃至33のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、

35. 含有される薬物が、ソリフェナシンおよびその塩、又は、ジフェンヒドラミンおよびその塩である、請求の範囲34記載の粒子状医薬組成物、

36. 粒子状医薬組成物の平均粒子径が1乃至350 μmである請求の範囲1乃至35のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物、

37. 請求の範囲1乃至36のいずれか1項に記載の粒子状医薬組成物を含有することを特徴とする口腔内速崩壊錠、に関する。

【0016】

本発明における「粒子状医薬組成物」とは、サイズが下記の一定値より小さく、1種または2種以上の医薬添加剤とともに、種々の形態として経口投与を行う薬物含有粒子状組成物を示す。粒子状組成物の形状が球に近似できる場合、粒子状医薬組成物のサイズは平均粒子径が2 mm以下であると規定する。また粒子状医薬組成物の形状が球以外の形状の場合、粒子状医薬組成物のサイズは平均最長径が2 mm以下であると規定する。本発明者等の知見によれば、上記に規定したサイズ以下の製剤は、(1)初期薬物溶出の抑制、(2)その後の速やかな薬物放出、(3)ラグタイムのコントロール、を同時に満たすことが困難であるという課題を有していた。

【0017】

本発明における「一定時間薬物放出を抑制する」という表現が指し示す意味は、本発明者等の知見に基いて、以下のように規定した。本発明における「薬物放出を抑制する」、あるいは「初期薬物溶出抑制」とは、口腔内を想定した試験液を用いた溶出試験において、薬物の溶出率を0乃至3%に抑制することであると定義した。つまり上記の溶出試験において薬物溶出率を0~3%に抑制しない場合には、薬物の不快な味の遮蔽、口腔内での吸収回避などの目的は十分に達成されえない。また、薬物溶出率が0~3%である時間を、「ラグタイム」と定義した。本発明者等の知見に基くと、粒子状医薬組成物を服用する際に薬物の不快な味の遮蔽、口腔内での吸収回避などの目的を達成するためには、2分以上のラグタイムが必要である。さらに薬物・製剤の特性・目的に応じて、不快な味の程度、味の持続時間、口腔内での吸収速度、製剤の口腔内滞留時間などが異なることを考慮すると、組成物中の添加剤量を増減する等の設計を行うことにより、ラグタイムの長さを任

10

20

30

40

50

意に制御可能であることが求められる。

【0018】

また、本発明において「薬物を速やかに放出する」という表現が指し示す意味は、本発明者等の知見に基いて、以下のように規定した。「薬物を速やかに放出する」、あるいは「速やかな薬物放出」とは、消化管液を想定した試験液を用いた溶出試験において、試験開始1時間後の薬物溶出率が90～100%であることであると定義した。つまり上記の溶出試験において試験開始1時間後の薬物溶出率が90%に達しない場合には、薬物の消化管上部での吸収が低下し、十分な薬効発現が期待できない。

【0019】

本発明における「不快な味」とは、服用時に不快感をもたらす味を意味し、具体的には苦味、渋味、えぐ味、酸味、辛味、収斂味等を示す。

本発明における「不溶化」とは、水に対する溶解度、あるいは溶解速度を低下させる現象を示し、「不溶化する」「不溶化させる」「不溶化を促す」とは、溶解した物質を水と相分離させる、あるいは析出させる、沈殿させる、あるいは未だ溶解していない固体物質が水に溶解することを妨げることを示す。

本発明において、「口腔内を想定した試験液」とは、口腔内のpHが約6.8であるとの知見により、pH6.8リン酸緩衝液(日本薬局方崩壊試験法第2液、以下同様)を意味し、「消化管液を想定した試験液」とは、胃内pHの変動を考慮し、pH1.2塩酸緩衝液(日本薬局方崩壊試験法第1液、以下同様)、あるいはpH6.8リン酸緩衝液とした。

【0020】

以下に本発明の粒子状医薬組成物の構成に関して説明する。

本発明における「薬物を含有する核粒子」とは、薬物のみからなる粒子、あるいは薬物と1種または2種以上の添加物からなる粒子を意味する。

本発明における「中間層」とは、薬物を含有する核粒子と、水浸入量制御層の間に存在し、1種または2種以上の不溶化促進剤と、1種または2種以上の不溶化物質を含有する被覆層を意味する。中間層は、直接薬物を含有する核粒子に被覆することが可能である。またラグタイム形成及びその後の速やかな薬物放出を妨げない成分を、1層または2層以上の被覆層として、予め薬物を含有する核粒子に被覆した後、中間層を被覆してもよい。中間層は、2種類以上の必須成分(不溶化促進剤及び不溶化物質)を含有するが、これらの複数の必須成分は、1層中に全て含有させて被覆することが可能であり、1層中に均一であってもよく、偏在していてもよい。また、中間層は、2種類以上の必須成分(不溶化促進剤及び不溶化物質)を2層以上の複数層にそれぞれ分割して被覆することも可能であり、その場合は、成分をどのように分割してもよく、どのような配置にしてもよい。複数層からなる場合でも、複数の必須成分を含有する被覆層をまとめて中間層とよぶ。

【0021】

本発明における「水浸入量制御層」とは、1種または2種以上の水不溶性物質を含み、1種または2種以上の水溶性物質を含んでもよい層であり、薬物を含有する核粒子に中間層を被覆したものに対して、更に被覆する。水浸入量制御層は、粒子状医薬組成物内部への水の浸入速度を制御することで、中間層の溶解速度を低減してラグタイムを形成させる。水浸入量制御層は、直接中間層の上に被覆することが可能である。またラグタイム形成及びその後の速やかな薬物放出を妨げない成分を、1層または2層以上の被覆層として、予め中間層の上に被覆した後、水浸入量制御層を被覆してもよい。水浸入量制御層の上に、ラグタイム形成及びその後の速やかな薬物放出を妨げない成分を、1層または2層以上の被覆層として被覆してもよい。また水の浸入速度を制御さえできれば、水浸入量制御層は1層でも可能であるし、2層以上の複数層でも可能である。複数層からなる場合でも、水の浸入速度を制御する被覆層をまとめて水浸入量制御層とよぶ。

【0022】

以下に本発明の中間層に関して説明する。

本発明における「不溶化促進剤」とは、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に

10

20

30

40

50

配される必須成分の1つであり、水溶性の物質のうち、下記の不溶化物質の不溶化を促す性質を有する物質群の総称である。すなわち不溶化促進剤は、第十四改正日本薬局方の通則に記載されている「溶解性」の規定・測定法において、極めて溶けやすい、溶けやすい、やや溶けやすい、やや溶けにくい、溶けにくいとされる溶解性を有し、かつ以下に詳細に記載・定義する一定の物性値を有する物質である。水に溶解した不溶化促進剤は、不溶化物質周辺の環境を変化させ、不溶化物質を不溶化する。不溶化する原理としては、塩析、酸、加熱、冷却による不溶化を例示し、便宜上原理によって別称をつけ、塩析型不溶化促進剤、酸型不溶化促進剤、加熱型不溶化促進剤、冷却型不溶化促進剤と示した。以下に詳細に記載・定義するように、不溶化促進剤が不溶化物質を不溶化するためには、一定の物性値を有する必要があることを、本発明者らは明らかにしている。ただし例示した不溶化原理、および不溶化促進剤の種類は本発明に適用できうる一例であり、これらは限定的に解釈されるべきではない。

10

【0023】

本発明で用いられる「塩析型不溶化促進剤」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、 CST_1 （後記定義参照）が10以上である物質、好ましくは CST_1 が20以上である物質を示す。具体的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸アンモニウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸アルギニン、コハク酸二ナトリウム、酢酸カルシウム、グリシン、アラニン、ソルビトール、キシリトール、イノシトール、白糖、ブドウ糖、果糖又はそれらの水和物などが挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、グリシン、アラニン、ソルビトール、キシリトール、イノシトール、白糖、ブドウ糖、若しくは果糖又はそれらの水和物、より好ましくは炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム又はそれらの水和物が挙げられる。また塩析型不溶化促進剤はその1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

20

30

【0024】

本発明における「 CST_1 」とは、塩析型不溶化促進剤が、元来水溶性を有する塩析不溶化物質を、不溶化させる能力を示す物性値であり、下記の「試験法1」によって測定される。以下に試験法1の手順を示す。塩析型不溶化促進剤の候補である物質の25での飽和水溶液を調製し、その飽和水溶液を2倍に希釈し、25に調温しておく（以下、1/2飽和濃度水溶液と略す）。一方予め、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学工業製；TC-5E）の0.3重量%水溶液25gを調製し、25に調温しておく。候補物質の1/2飽和濃度水溶液25gを、ヒドロキシプロピルメチルセルロース0.3重量%水溶液25gに対して、約1gずつ滴下する。滴下終了後、混合液の温度を0、あるいは25から昇温し、澄明な混合液が、肉眼により白濁したと認められる温度を CST_1 とする。一方、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学工業製；TC-5E）の0.3重量%水溶液を25から昇温し、澄明な水溶液が、肉眼により白濁したと認められる温度を CST_0 （臨界完溶点、critical solution temperature、化学大辞典9（共立出版株式会社））とし、 CST_0 と CST_1 の差を CST_1 と定義する（ $CST_1 = CST_0 - CST_1$ ）。本発明では、 CST_1 が10以上の正の値を示す物質、好ましくは CST_1 が20以上の正の値を示す物質を「塩析型不溶化促進剤」と定義した。 CST_1 は、候補物質を共存させることに

40

50

よって、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのCST（臨界完溶点）が低下する度合いを定量化した値である。そのためCST₁が大きい正の値をとるほど、候補物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースを不溶化させる能力が高いことを示す。本発明者らは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは塩析不溶化物質を代表する物質であることを見出し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを不溶化させる能力が高い物質は、他の塩析不溶化物質を不溶化させる能力も高いことを確認している。

【0025】

本発明で用いられる「酸型不溶化促進剤」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、後述の試験法2において測定したpHが5.0以下を示す物質を指す。具体的には、クエン酸二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸などが挙げられる。また酸型不溶化促進剤はその1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

10

【0026】

本発明において、「試験法2において測定したpH」とは、酸型不溶化促進剤が、元来水溶性を有する酸不溶化物質を、不溶化させる能力を示す物性値であり、下記の「試験法2」によって測定される。以下に試験法2の手順を示す。不溶化促進剤の候補である物質を、予め25に調温し攪拌した口腔内を想定した試験液に溶解させて、飽和溶液とし、その溶液のpHを測定する。本発明では、pHが5.0以下の値を示す物質を「酸型不溶化促進剤」と定義した。pHは、候補物質が水に溶解したときに、水溶液を酸性とする度合いを定量化した値である。そのためpHが低い値をとるほど、候補物質が溶解時に周囲の水を酸性に変化させ、酸不溶化物質を不溶化させる能力が高いことを示す。

20

【0027】

本発明で用いられる「加熱型不溶化促進剤」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、T（後述の定義を参照）が+3以上である物質を示す。具体的には、塩化マグネシウム、塩化鉄、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、臭化カルシウム、酢酸ナトリウム、コポリピドン、ポピドン、リン酸水素二ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、コポリピドン、ポピドン、無水リン酸一水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムが挙げられる。また加熱型不溶化促進剤はその1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

30

【0028】

本発明で用いられる「冷却型不溶化促進剤」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、Tが-3以下である物質を示す。具体的には、塩化アンモニウム、硝酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、尿素、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム十二水和物、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム十水和物、グリシン、チオ硫酸ナトリウム五水和物、炭酸水素ナトリウム、シュウ酸アンモニウム一水和物、リンゴ酸、コハク酸二ナトリウム六水和物、塩酸システイン、コハク酸、又は酢酸ナトリウム三水和物などが挙げられる。また冷却型不溶化促進剤はその1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

40

【0029】

本発明における「T」とは、加熱型不溶化促進剤、あるいは冷却型不溶化促進剤が、元来水溶性を有する加熱不溶化物質、あるいは冷却不溶化物質を、不溶化させる能力を示す物性値であり、下記の「試験法3」によって測定される。以下に試験法3の手順を示す。不溶化促進剤の候補である候補物質5.0gを、予め25に調温し攪拌した水50mL中に入れて水温を測定する。候補物質を入れた後、25から最も温度が変化した時点での水温をT₁とし、25との差をTと定義する（ $T = T_1 - 25$ ）。Tは、水溶性物質が水に溶解したときの、発熱量、あるいは吸熱量、つまり溶解熱（化学大辞典（東京化学同人））を定量化した値である。本発明では、Tが+3以上の正の値を示す

50

物質を「加熱型不溶化促進剤」と定義した。Tが大きい正の値をとるほど、候補物質が溶解時に熱を発生し、周囲の温度を上昇させ、加熱不溶化物質を不溶化させる能力が高いことを示す。また本発明では、Tが-3以下の負の値を示す物質を「冷却型不溶化促進剤」と定義した。Tが大きい負の値をとるほど、候補物質が溶解時に熱を吸収し、周囲の温度を低下させ、冷却不溶化物質を不溶化させる能力が高いことを示す。

【0030】

本発明における「不溶化物質」とは、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、水溶性の物質のうち、上記の不溶化促進剤により不溶化が促される物質群の総称である。すなわち不溶化物質は、以下に示す(A)、(B)、(C)のいずれかの基準の水への溶解性を有し、かつ以下に詳細に記載・定義する一定の物性値を有する物質である。(A)第十四改正日本薬局方の通則に記載されている「溶解性」の規定・測定法において、極めて溶けやすい、溶けやすい、やや溶けやすい、やや溶けにくい、溶けにくいとされる溶解性を有する。(B)第十四改正日本薬局方において、水に極めて溶けやすい、水に溶けやすい、水に溶けにくい、粉末1.0gに水2.0mLを加えるときほとんど溶ける、水にほとんど溶けないが希塩酸に泡立って溶ける、水にほとんど溶けないが水酸化ナトリウム試液に溶ける、水にほとんど溶けない、水を加えるとき粘稠性のある液となる、水を加えるとき膨潤し澄明又はわずかに混濁した粘稠性のある液となると記載されている。(C)医薬品添加物規格1998において、水に極めて溶けやすい、水に溶けやすい、水にやや溶けやすい、水にやや溶けにくい、水に溶けにくい、水にほとんど溶けないが希水酸化ナトリウム試液に溶ける、水にほとんど溶けないが水酸化ナトリウム試液に溶ける、水に均等に分散し希水酸化ナトリウム試液に溶ける、水にほとんど溶けないが二酸化炭素が存在すると溶解性を増す、水に徐々に溶解する、水を加えるとき粘稠性のある液となる、水を加えるとき徐々に溶け粘稠な液となる、水を加えて分散させると膨潤して透明又は白濁した粘性の液となる、水を加えて加温するとき澄明な粘性の液となる、水を加えて加熱するとき澄明な粘性の液となると記載されている。不溶化促進剤が周辺環境を変化させることで、不溶化物質は不溶化し、ラグタイムを形成する。その後不溶化促進剤が全て粒子状医薬組成物から放出され、不溶化物質近傍の環境が消化管の環境に近くなると、不溶化物質は元来の水溶性を取り戻し、溶解・放出され、薬物も速やかに放出される。不溶化する原理としては、塩析、酸、加熱、冷却による不溶化を例示し、便宜上原理によって別称をつけ、塩析不溶化物質、酸不溶化物質、加熱不溶化物質、冷却不溶化物質と示した。以下に詳細に記載・定義するように、不溶化物質が不溶化促進剤によって不溶化するためには、一定の物性値を有する必要があることを、本発明者らは明らかにしている。ただし例示した不溶化原理、および不溶化物質の種類は本発明に適用できうる一例であり、これらは限定的に解釈されるべきではない。不溶化物質の粘度に関しては、本発明の目的を達成するのに適した粘度の物質が選択される限り特に限定されない。被覆時に粒子状医薬組成物が凝集体を形成してしまう危険性を考慮すると、第十四改正日本薬局方の粘度測定法に記載の第2法・回転粘度計法において測定した不溶化物質の2重量%水溶液の粘度が、好ましくは25000mPa・s未満であり、より好ましくは10000mPa・s未満であり、更に好ましくは4000mPa・s未満であり、また更に好ましくは400mPa・s未満であり、最も好ましくは100mPa・s未満である。

【0031】

本発明で用いられる「塩析不溶化物質」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、CST₂が55以下であり、かつ、CST₃が37以上である物質、好ましくはCST₂が20以下であり、CST₃が37以上である物質を示す。具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、N-イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導

10

20

30

40

50

入した誘導体を含む高分子、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール（分子量 6000 以上）、ヒドロキシエチルセルロースなどが挙げられ、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、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 - ポリエチレングリコール移植片コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、N - イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドの N 位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子又はポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレングリコール、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコール移植片コポリマー、N - イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドの N 位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子が挙げられる。また塩析型不溶化物質はその 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることもできる。さらに単独の物質では、 CST_2 が 55 以上、及び / 又は CST_3 が 37 以下である物質であっても、2 種以上の物質を混合した混合物として CST_2 が 55 以下であり、 CST_3 が 37 以上となる混合物、より好ましくは 2 種以上の物質を混合した混合物として CST_2 が 20 以下であり、 CST_3 が 37 以上である混合物を使用することもできる。具体的には、ポリアクリル酸やポリビニルアルコールなどのプロトン供与体として機能する分子構造を有する高分子と、ポリエチレンオキサイドや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、メチルセルロースなどのプロトン受容体として機能する分子構造を有する高分子の混合物が挙げられる。またこれらの混合物の 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることもできる。

【0032】

本発明における「 CST_2 」とは、塩析不溶化物質の、塩析型不溶化促進剤による不溶化されやすさを示す物性値であり、下記の「試験法 4」によって測定される。以下に試験法 4 の手順を示す。炭酸ナトリウムの 25 での飽和水溶液を調製し、その飽和水溶液を 2 倍に希釈し、25 に調温しておく（以下、1/2 飽和濃度水溶液と略す）。一方予め、塩析不溶化物質の候補である物質の 0.3 重量%水溶液 25 g を調製し、25 に調温しておく。炭酸ナトリウムの 1/2 飽和濃度水溶液 25 g を、候補物質 0.3 重量%水溶液 25 g に対して、約 1 g ずつ滴下する。滴下終了後、混合液の温度を 0、あるいは 25 から昇温し、澄明な混合液が、肉眼により白濁したと認められる温度を CST_2 とする。本発明では、 CST_2 が 55 以下の値を示す、好ましくは CST_2 が 20 以下の値を示すことを「塩析型不溶化促進剤」であるための 1 つめの条件とした。 CST_2 は、炭酸ナトリウムによって、候補物質の CST （臨界完溶点）が低下する程度を定量化した値である。そのため CST_2 が小さい値をとるほど、候補物質は炭酸ナトリウムによって不溶化されやすいことを示す。本発明者らは、炭酸ナトリウムは塩析型不溶化促進剤を代表する物質であることを見出し、炭酸ナトリウムにより不溶化されやすい物質は、他の塩析型不溶化促進剤でも不溶化されやすいことを確認している。

【0033】

一方、本発明における「 CST_3 」とは、塩析型不溶化促進剤が全て溶解・放出された後に、不溶化していた塩析不溶化物質が元来の水溶性を取り戻して溶解する際の、溶解されやすさを示す物性値であり、下記の「試験法 5」によって測定される。以下に試験法 5 の手順を示す。塩析不溶化物質の候補である物質の 0.3 重量%水溶液を 0、あるいは 25 から昇温し、澄明な混合液が、肉眼により白濁したと認められる温度を CST_3 とする。本発明では、 CST_3 が 37 以上の値を示すことを「塩析不溶化物質」であるための 2 つ目の条件とした。 CST_3 は、塩析型不溶化促進剤が全て溶解・放出された後の、塩析不溶化物質元来の CST （臨界完溶点）である。そのため CST_3 が 37 以下の場合には、塩析不溶化物質は生体内温度では水に溶解しないことを示す。つまりラグタイム後に薬物が速やかに放出されるためには、塩析不溶化物質が溶解する必要があり、そのためには CST_3 が 37 以上であることは必須である。

【0034】

10

20

30

40

50

本発明で用いられる「酸不溶化物質」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、口腔内を想定した試験液中では溶解し、pH 5.0以下の試験液中では溶解しない物質を示す。具体的には、カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマーL（例えば、レーム社製；オイドラギットL）、メタクリル酸コポリマーLD（例えば、レーム社製；オイドラギットL30D-55）、乾燥メタクリル酸コポリマーLD（例えば、レーム社製；オイドラギットL100-55）、メタクリル酸コポリマーS（例えば、レーム社製；オイドラギットS）、酢酸フタル酸セルロース、ゼイン、又はセラックなどが挙げられる。また酸不溶化物質はその1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

10

【0035】

本発明で用いられる「加熱不溶化物質」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、以下の2種類の物質群、加熱不溶化物質Aと、加熱不溶化物質Bを包含する概念である。加熱不溶化物質Aは、 R_5 が0.8以下である物質の群である。具体的には、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。また加熱不溶化物質Bは、 CST_3 が38以上45未満である物質の群である。 CST_3 がこの範囲にある加熱不溶化物質Bは、加熱型不溶化促進剤が周囲の温度を上昇させることで不溶化が起こり、かつ加熱不溶化物質が放出された際には、体温36~38で溶解し、薬物を速やかに放出することが可能である。具体的には、N-イソプロピルアクリルアミド等の、アクリルアミドあるいはメタクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、セルロースのO位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、ビニルアルコールのO位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子、ポリペンタペプチドを含む高分子、N-アクリロイル-L-プロリン等のアミノ酸誘導体を含む高分子、ポリアルキレンオキサイドを含む高分子、N-アクリロイルピペリジン等の含窒素環状基を有する高分子、ポリ(メチルビニルエーテル)などが挙げられ、好ましくはN-イソプロピルアクリルアミド及びアクリルアミドのN位に疎水性を有する基を導入した誘導体を含む高分子が挙げられる。Macromolecular Chemistry and Physics, 202, 276-286 (2001)、Chemical Communications, 106-107 (2003)等に記載されているように、アクリルアミド、メタクリルアミド、セルロース、アミノ酸などに置換基を導入した誘導体を含む高分子では、N位やO位に導入する基の種類や量を変化させることで、高分子の親水・疎水バランスを変化させ、 CST_3 を任意にコントロールできることが広く知られている。本発明の加熱不溶化物質Bとしては、 CST_3 が38以上45未満であれば、導入される主鎖の構造や導入する基の種類や量は限定されない。Angewandte Chemie International Edition, 32, 819-841 (1993)等に記載されているように、エラスチンやエラスチン由来の配列であるバリン-プロリン-グリシン-バリン-グリシンを繰り返すポリペンタペプチドでは、アミノ酸の種類を変化させることで、 CST_3 を任意にコントロールできることが広く知られている。本発明の加熱不溶化物質Bとしては、 CST_3 が38

20

30

40

以上45未満であれば、アミノ酸の種類や配列は限定されない。またMacromolecules, 26, 2496-2500 (1993)等に記載されているように、上記のような誘導体やペンタペプチド、ポリアルキレンオキサイド等を、他の分子と共重合体とする、及び/又は架橋することによっても、 CST_3 を任意にコントロールできることが広く知られている。本発明の加熱不溶化物質Bとしては、 CST_3 が38未満であれば、上記に例示した構造単位や誘導体とともに共重合体とする、及び/又は架橋する分子の種類や重合組成は限定されない。またMacromolecules, 35, 9164-9168 (2002)等に記載されているように、プロトン供与体として機能する分子構造を有する高分子(ポリアクリル酸やポリビニルアルコール等)と、プロトン受容体として機能する分子構造を有する高分子(ポリエチレンオキサイドやヒドロキ

50

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、メチルセルロース等)を混合することで CST_3 を任意にコントロールできることが広く知られている。本発明の加熱不溶化物質Bとしては、 CST_3 が38以上45未満であれば、混合する高分子の構造や混合比は限定されない。また加熱不溶化物質は、加熱不溶化物質A、及び/又は加熱不溶化物質Bから選択される1種または2種以上を適宜組み合わせ使用することもできる。

【0036】

本発明で用いられる「冷却不溶化物質」とは、製薬学的に許容され、目的の薬物放出パターンを得るために中間層に配される必須成分の1つであり、以下の2種類の物質群、冷却不溶化物質Aと、冷却不溶化物質Bを包含する概念である。冷却不溶化物質Aは、 R_5 が1.4以上である物質の群である。具体的には、ピロリン酸ナトリウム、アジピン酸、コハク酸、サリチル酸、ヒドロキノンなどが挙げられる。また冷却不溶化物質Bは、 CST_4 が28以上36未満である物質群である。具体的には、プロトン供与体として機能する官能基(カルボキシル基、スルホン基、スチレンスルホン基等)を有するビニル系モノマーと、プロトン受容体として機能する官能基(アミド基等)を有するビニル系モノマーの共重合体、プロトン供与体として機能する官能基(カルボキシル基、スルホン基、スチレンスルホン基等)を有するビニル系高分子と、プロトン受容体として機能する官能基(アミド基等)を有するビニル系高分子の混合物、プロトン供与体として機能する官能基とプロトン受容体として機能する官能基を有するビニル系高分子(ポリ(N-アクリルアミド)等)、アニオン性官能基を有するビニル系モノマーとカチオン性官能基を有するビニル系モノマーの共重合体、アニオン性官能基を有するビニル系高分子とカチオン性官能基を有するビニル系高分子の混合物、アニオン性官能基とカチオン性官能基を有するビニル系高分子が挙げられる。上記に例示した共重合体や高分子混合物における、プロトン供与体としては、電気陰性度が高い原子(フッ素原子、酸素原子、窒素原子等)に水素原子が結合した構造を有する官能基(カルボキシル基、スルホン基等)が知られている。またプロトン受容体としては一般的に、正電荷を帯びていない電気陰性度が高い原子(フッ素原子、酸素原子、窒素原子等)が知られている。 CST_4 が28以上36未満であれば共重合体や高分子混合物におけるプロトン供与体、プロトン受容体の構造は限定されない。上記の高分子や共重合体、混合物は、塩析型不溶化促進剤と混合することで CST_4 を任意にコントロールできることが知られているが、 CST_4 が28以上36未満であれば混合する塩析型不溶化促進剤の種類や量は限定されない。また上記の共重合体は、重合組成を変化させることで CST_4 を任意にコントロールできることが知られているが、 CST_4 が28以上36未満であれば共重合体の組成は限定されない。また上記の混合物は、混合比を変化させることで CST_4 を任意にコントロールできることが知られているが、 CST_4 が28以上36未満であれば混合物の組成は限定されない。

【0037】

本発明における「 R_5 」とは、加熱不溶化物質A、あるいは冷却不溶化物質Aの、加熱型不溶化促進剤、あるいは冷却型不溶化促進剤による不溶化されやすさを示す物性値であり、下記の「試験法6」によって測定される。以下に試験法6の手順を示す。30および40における、不溶化物質の候補である物質の飽和水溶液を調製し、乾燥重量法により30および40での溶解度を測定する。40での溶解度を30での溶解度で除した値を R_5 とする($R_5 = (40 \text{ での溶解度}) / (30 \text{ での溶解度})$)。本発明では、 R_5 が0.8以下である物質を「加熱不溶化物質A」と定義した。 R_5 は候補物質の溶解度の温度依存性を示す値である。 R_5 が1.0以下の低い値をとるほど、温度上昇により溶解度が低下することを示すため、加熱型不溶化促進剤による加熱により不溶化されやすいことを示す。また本発明では、 R_5 が1.4以上である物質を「冷却不溶化物質A」と定義した。 R_5 が1.0以上の高い値をとるほど、温度低下により溶解度が低下するため、冷却型不溶化促進剤による冷却により不溶化されやすいことを示す。

【0038】

本発明における「 CST_4 」とは、冷却不溶化物質Bの、冷却型不溶化促進剤による不

溶化されやすさを示す物性値であり、下記の「試験法 7」によって測定される。以下に試験法 7 の手順を示す。冷却不溶化物質 B の候補である物質の 0.3 重量% 水溶液を 50 から降温し、澄明な混合液が、肉眼により白濁したと認められる温度を CST_4 とする。本発明では、 CST_4 が 28 以上 36 未満の値を示す物質を「冷却不溶化物質 B」と定義した。 CST_4 がこの範囲にある物質は、冷却型不溶化促進剤が周囲の温度を低下させることで不溶化が起こり、かつ冷却不溶化物質が放出された際には、体温 36 ~ 38 で溶解し、薬物を速やかに放出することが可能である。

【0039】

中間層の重量に対する不溶化促進剤の比率は、本発明の目的を達成するのに適した比率が選択される限り特に限定されない。好ましくは 20 重量% 以上 95 重量% 未満であり、より好ましくは 30 重量% 以上 90 重量% 未満、更に好ましくは 31 重量% 以上 90 重量% 未満、また更に好ましくは 35 重量% 以上 90 重量% 未満であり、最も好ましくは 40 重量% 以上 80 重量% 未満である。

中間層の被覆量についても、本発明の目的を達成するのに適した量が選択され、薬物を含有する核粒子に対して、1 ~ 500 重量% である。好ましいコート量は 1 ~ 300 重量% であり、より好ましくは 20 ~ 200 重量%、更に好ましくは 25 ~ 200 重量%、また更に好ましくは 30 ~ 200 重量% であり、最も好ましくは 30 ~ 100 重量% である。被覆量が 1 重量% より低い場合には、十分な長さのラグタイムを形成することができないことが懸念される。また製造における効率性を考慮すると、被覆量が多すぎる場合には製造時間が長く、非効率である。また粒子状組成物の全体の重量に対する中間層の割合は、本発明の目的を達成するのに適した割合が選択される限り特に限定されない。好ましくは 0.1 ~ 95 重量%、より好ましくは 1 ~ 85 重量%、更に好ましくは 3 ~ 80 重量%、また更に好ましくは 5 ~ 70 重量%、最も好ましくは 10 ~ 60 重量% である。

【0040】

以下に本発明の水浸入量制御層に関して説明する。

本発明の水浸入制御層における「水不溶性物質」とは、製薬学的に許容され、水の浸入速度を制御するために水浸入量制御層に配される必須成分の 1 つであり、以下に示す (A)、(B)、(C)、(D) のいずれかの基準を満たす水への溶解性を有する物質であれば特に限定されない。(A) 第十四改正日本薬局方の通則に記載されている「溶解性」の規定・測定法において、溶けにくい、極めて溶けにくい、ほとんど溶けないとされる溶解性を有する。(B) 第十四改正日本薬局方において、水にほとんど溶けない、水に溶けにくい、1 g は水 20 mL に徐々に溶けると記載されている。(C) 医薬品添加物規格 1998 において、水に極めて溶けにくい、水にほとんど溶けない、水に均等に分散する、水に溶けにくいと記載されている。(D) 日本薬局方外医薬品規格 1997 において、水にほとんど溶けないと記載されている。具体的には、エチルセルロース (例えば、FMC 社製; Aquacoat)、酢酸セルロース、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、クロスポビドン、ジメチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー、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 (例えば、レーム社製; オイドラギット NE30D)、アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS (例えば、レーム社製; オイドラギット RS、オイドラギット RL)、乾燥メタクリル酸コポリマー LD (例えば、レーム社製; オイドラギット L100-55)、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E (例えば、レーム社製; オイドラギット E)、メタクリル酸コポリマー L (例えば、レーム社製; オイドラギット L)、メタクリル酸コポリマー LD (例えば、レーム社製; オイドラギット L30D-55)、メタクリル酸コポリマー S (例えば、レーム社製; オイドラギット S)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、乾燥乳状白ラック、カゼイン、セラック、ゼイン、結晶セルロース、バレイシヨデンブ、アスパルテーム、ステアリン酸などの高級脂肪酸、セタノールやステアリル

アルコールなどの高級アルコール、カルナウバロウやミツロウやパラフィンなどの融点が30～120の低融点物質、ショ糖脂肪酸エステルなどの高級脂肪酸と多価アルコールのエステル、ステアリン酸マグネシウムやステアリン酸カルシウムなどの高級脂肪酸の金属塩、カスターワックスなどの油に水素を添加して得た脂肪、合成ワックス、酸化鉄や酸化チタンなどの金属酸化物、軽質無水ケイ酸などの二酸化ケイ素、タルクやカオリンやケイ酸カルシウムなどのケイ酸金属、炭酸カルシウムやリン酸カルシウムやセッコウなどの不溶性カルシウム塩、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウムなどが挙げられ、好ましくはエチルセルロース（例えば、FMC社製；Aqua coat）、酢酸セルロース、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ジメチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、メチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー、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（例えば、レーム社製；オイドラギットNE30D）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS（例えば、レーム社製；オイドラギットRS、オイドラギットRL）、乾燥メタクリル酸コポリマーLD（例えば、レーム社製；オイドラギットL100-55）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（例えば、レーム社製；オイドラギットE）、メタクリル酸コポリマーL（例えば、レーム社製；オイドラギットL）、メタクリル酸コポリマーLD（例えば、レーム社製；オイドラギットL30D-55）、メタクリル酸コポリマーS（例えば、レーム社製；オイドラギットS）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カゼイン、セラック、ゼインが挙げられる。また、水不溶性物質はその1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

【0041】

本発明の水浸入制御層における「水溶性物質」とは、製薬学的に許容され、水の浸入速度を制御するために、水不溶性物質と共に水浸入量制御層に配してもよい成分であり、以下に示す（A）、（B）、（C）のいずれかの基準の水への溶解性を有する物質を示す。（A）第十四改正日本薬局方の通則に記載されている「溶解性」の規定・測定法において、極めて溶けやすい、溶けやすい、やや溶けやすい、やや溶けにくいとされる溶解性を有する。（B）第十四改正日本薬局方において、水に極めて溶けやすい、水に溶けやすい、水にやや溶けやすい、粉末1.0gに水2.0mLを加えるときほとんど溶ける、水を加えるとき粘稠性のある液となる、水を加えるとき膨潤し澄明又はわずかに混濁した粘稠性のある液となると記載されている。（C）医薬品添加物規格1998において、水に極めて溶けやすい、水に溶けやすい、水にやや溶けやすい、水にやや溶けにくい、水に徐々に溶解する、水を加えるとき粘稠性のある液となる、水を加えるとき膨潤し白濁した液となる、水を加えるとき徐々に溶け粘稠な液となる、水を加えるとき膨潤し粘稠なのり状の液となる、水を加えて加温するとき透明な粘性の液となる、水を加えて加熱するとき透明な粘性の液となる、水を加えて分散させると膨潤して透明又は白濁した粘性の液となると記載されている。特に本発明の水浸入量制御層における水溶性物質を具体的に例示すると、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルファー化デンプン、カゼインナトリウム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、ショ糖脂肪酸エステル、デキストラン、デキストリン、乳糖、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プルラン、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（例えば、レーム社製；オイドラギットE）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴール、ポリエチレンオキサイド、グリシンやアラニンなどのアミノ酸、グリチルリチン酸などの甘味剤、白糖や果糖やマルトースやブドウ糖やシクロデキストリンなどの糖、マンニトールやキシリトールやマルチトールやソルビトールなどの糖アルコールなどが挙げられ、好ましくはアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ア

10

20

30

40

50

ルファー化デンプン、カゼインナトリウム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、デキストラン、デキストリン、乳糖、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プルラン、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E（例えば、レーム社製；オイドラギットE）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴール、ポリエチレンオキサイドが挙げられる。また水溶性物質はその1種または2種以上を適宜組み合わせ使用することもできる。

10

【0042】

本発明の水浸入力制御層における水不溶性物質と水溶性物質の組成比は、薬物の物性や、安定性、吸収部位、製剤の種類・用途等の目的に応じて、目的達成のために適した比率が選択される。具体的には水浸入力制御層中の水不溶性物質の割合が20重量%以上100重量%以下であり、好ましくは30重量%以上100重量%以下、より好ましくは50重量%以上100重量%以下、さらに好ましくは60重量%以上100重量%以下、最も好ましくは70重量%以上100重量%以下である。水不溶性物質の割合が20重量%より低い場合には、粒子状医薬組成物内部への水浸入力速度を十分に制御することができず、十分な長さのラグタイムを形成することができないことが懸念される。

【0043】

20

本発明における水浸入力制御層の被覆量についても、本発明の目的を達成するのに適した量が選択され、薬物を含有する核粒子に対して、0.1~150重量%である。好ましい被覆量は0.5~150重量%であり、より好ましくは1~100重量%、さらに好ましくは2~50重量%、最も好ましくは3~40重量%である。被覆量が0.1重量%より低い場合には、粒子状医薬組成物表面への被覆が均一に行われず、かつ水浸入力制御層の厚さが極めて薄いため、粒子状医薬組成物内部への水浸入力速度を十分に制御することができず、十分な長さのラグタイムを形成することができない。また被覆量が多すぎる場合には、ラグタイム後の速やかな薬物放出が達成されない。

【0044】

本発明に用いられる薬物としては、治療学的に有効な活性成分、あるいは予防学的に有効な活性成分であれば特に限定されない。かかる医薬活性成分としては、例えば、催眠鎮静剤、睡眠導入剤、偏頭痛剤、抗不安剤、抗てんかん剤、抗うつ薬、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、中枢神経系用薬、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、解熱鎮痛消炎剤、鎮けい剤、鎮量剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、循環器官用薬、高脂血症剤、呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、鎮咳去たん剤、気管支拡張剤、止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤、利胆剤、消化器官用薬、副腎ホルモン剤、ホルモン剤、泌尿器官用剤、ビタミン剤、止血剤、肝臓疾患用剤、通風治療剤、糖尿病用剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、総合感冒剤、滋養強壮保健薬、骨粗しょう症薬等が挙げられる。かかる薬物として、例えば、ソリフェナシン、トルテロジン等の過活動性膀胱治療薬、ジフェンヒドラミン、ロラゼパム等の睡眠導入薬、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、コデイン、イブプロフェン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、メピリゾール、アスピリン、エテンザミド、アセトアミノフェン、アミノピリン、フェナセチン、臭化ブチルスコポラミン、モルヒネ、エトミドリン、ペンタゾシン、フェンプロフェンカルシウム、ナプロキセン、セレコキシブ、バルデコキシブ、トラマドール等の消炎、解熱、鎮けいまたは鎮痛薬、スマトリプタン等の偏頭痛薬、エトドラック等の抗リウマチ薬、イソニアジド、塩酸エタンブトール等の抗結核薬、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニフェジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ニカルジピン、ジピリダモール、アムリノン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、メチルドーパ、フロセミド、スピロラクトン、硝酸グアネチジン、レセルピン、塩酸アモスラロール、リシノプリル、メト

30

40

50

プロロール、ピロカルピン、テルミサルタン等の循環器官用薬、塩酸クロルプロマジン、塩酸アミトリプチリン、ネモナプリド、ハロペリドール、塩酸モベロン、ペルフェナジン、ジアゼパム、ロラゼパム、クロルジアゼポキシド、アジナゾラム、アルプラゾラム、メチルフェニデート、ミルナシبران、ペルオキセチン、リスペリドン、バルプロ酸ナトリウム等の抗精神薬、イミプラミン等の抗うつ薬、メトクロプラミド、塩酸ラモセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン等の制吐剤、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬、硝酸チアミン、酢酸トコフェノール、シコチアミン、リン酸ピリドキサル、コバミド、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド等のビタミン薬、アロプリノール、コルヒチン、プロベネシド等の痛風薬、レボドパ、セレギリン等のパーキンソン病薬、アモバルビタール、ブロムワレリル尿素、ミダゾラム、抱水クロラール等の催眠鎮静薬、フルオロウラシル、カルモフル、塩酸アクラルピシン、シクロホスファミド、チオテパ等の抗悪性腫瘍薬、ブソイドエフェドリン、テルフェナジン等の抗アレルギー薬、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン類等の抗うつ血薬、アセトヘキサミド、インシュリン、トルブタミド、デスマブレッシン、グリピジド、ナテグリニド等の糖尿病薬、ヒドロクロロチアジド、ポリチアジド、トリアムテレン等の利尿薬、アミノフィリン、フマル酸ホルモテロール、テオフィリン等の気管支拡張薬、リン酸コデイン、ノスカピン、リン酸ジメモルファン、デキストロメトルファン等の鎮咳薬、硝酸キニジン、ジキトキシシン、塩酸プロパフェノン、プロカインアミド等の抗不整脈薬、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、塩酸ジブカイン等の表面麻酔薬、フェニトイン、エトスクシミド、プリミドン等の抗てんかん薬、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾン等の合成副腎皮質ステロイド類、ファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジン、スクラルファート、スルピリド、テブレノン、ブラウノトール、5 - アミノサリチル酸、スルファサラジン、オメプラゾール、ランソプラゾール等の消化管薬、インデロキサジン、イデベノン、塩酸チアプリド、塩酸ピフェメラン、ホパテン酸カルシウム等の中枢神経系用薬、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン等の高脂血症治療剤、塩酸アンピシリンフタリジル、セフォテタン、ジョサマイシン等の抗生物質、タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸テラゾシン等のBPH治療剤、ブランルカスト、ザフィルカスト、アルブテロール、アンブロキシール、ブデソニド、レベルブテロール等の抗喘息剤、ベラプロストナトリウム等プロスタグランジン_{E₂}誘導体の末梢循環改善剤、糖尿病の各種合併症の治療剤、皮膚潰瘍治療剤、等が挙げられる。薬物は、フリー体または製薬的に許容され得る塩のいずれをも用いることができる。また、薬物は、1種または2種以上組合せて用いることもできる。またこれらの薬物は、本発明に適用できうる一例であり、限定的に解釈されるべきではない。本発明粒子状医薬組成物に含有させる薬物としては、特に時限放出が求められ、かつラグタイム後速やかに溶出することが求められる薬物、特に不快な味を有する薬物や、口腔内における吸収に伴って副作用発現・薬効の個体間格差拡大等の問題を惹起するおそれがある薬物が好適である。不快な味等を有する薬物は良く知られており、例えば国際特許出願公開(WO)02/02083号に苦味を有する薬物として記載されている薬物等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。特に不快な味の薬物としては、苦味と収斂味を有する薬物、例えばソリフェナシンまたはその塩、ジフェンヒドラミンまたはその塩などに使用される。

【0045】

本発明の粒子状医薬組成物中の薬物の配合量は、通常薬物の種類あるいは医薬用途(適応症)により適宜選択されるが、治療学的に有効な量あるいは予防学的に有効な量であれば特に制限されない。好ましくは粒子状医薬組成物全体の0.5~90重量%であり、より好ましくは0.5~80重量%、さらに好ましくは0.5~70重量%である。但しここに示した薬物の配合量は本発明に適用できうる一例であり、限定的に解釈されるべきではない。

【0046】

本発明における粒子状医薬組成物の粒径は、最長径が2mm以下であれば特に制限され

10

20

30

40

50

ない。口腔内速崩壊錠に含有させる場合に関しては、服用時に砂のようなザラツキ感を不快に感じなければ特に限定されないが、好ましくは平均粒子径は350 μm以下に調製される。より好ましい平均粒子径は1~350 μmであり、さらに好ましくは20~350 μmである。

【0047】

本発明の粒子状医薬組成物には、当該分野において慣用される公知の方法が利用でき、必須成分以外の医薬添加剤としては、医薬的に許容され、添加物として使用される各種添加剤であれば特に制限されない。かかる医薬添加剤としては、例えば、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、甘味剤、清涼化剤、着香剤・香料、芳香剤、着色剤、発泡剤、安定(化)剤、抗酸化剤、保存剤、pH調節剤、可溶化剤、溶解補助剤、流動化剤、緩衝剤、基剤、賦形剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

また、本発明の粒子状医薬組成物は、1種または2種以上の医薬添加剤とともに、種々の経口投与医薬組成物の形態とすることができる。かかる経口投与医薬組成物の形態としては、例えば口腔内速崩壊錠、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、トローチ剤、ドライシロップ剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0048】

以下に本発明粒子状医薬組成物を含有させた口腔内速崩壊錠に関して説明する。

本発明において、「口腔内速崩壊錠」とは、水を摂取せずに錠剤を服用した場合、口腔内で実質的に唾液のみにより2分以内、好ましくは1分以内、更に好ましくは30秒以内に崩壊する錠剤、その他錠剤に類する製剤を意味する。

20

【0049】

本発明の粒子状医薬組成物はこのような口腔内速崩壊錠に含有させることができ、例えば、国際公開95-20380号公報(米国対応特許第5576014号明細書)、国際公開2002-92057号公報(米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書)、米国特許第4305502号明細書、米国特許第4371516号明細書、特許第2807346号(米国対応特許第5466464号明細書)、特開平5-271054号公報(欧州対応特許第553777号明細書)、特開平10-182436号公報(米国対応特許第5958453号明細書)、特許第3412694号(米国対応特許第5223264号明細書)、及び、国際公開パンフレットWO98/02185(米国対応特許第6287596号明細書)に記載の公知の口腔内速崩壊錠の薬物として該粒子状医薬組成物を適用し、該公報に記載の口腔内速崩壊錠基剤を用い、該公報記載の方法に従い、口腔内速崩壊錠とすることができる。このように粒子状医薬組成物を含有する口腔内速崩壊錠としては、特許第3412694号(米国対応特許第5223264号明細書)、特開2003-55197に記載された口腔内速崩壊錠が挙げられ、本発明の粒子状医薬組成物はこれらの口腔内速崩壊錠に含有させることができる。

30

【0050】

上に例示したように口腔内速崩壊錠は、一般に鋳型タイプ、湿製タイプ、通常打錠タイプに大別され、本発明の粒子状医薬組成物はいずれのタイプの口腔内速崩壊錠に含有させてもよい。鋳型タイプの口腔内速崩壊錠は、例えば特許第2807346号(米国対応特許第5466464号明細書)にも開示されているように、賦形剤等の溶液または懸濁液を鋳型に充填し、乾燥して製するものである。本発明の粒子状医薬組成物を含有する鋳型タイプの口腔内速崩壊錠は、例えば本発明の粒子状医薬組成物、糖類などの賦形剤、及びゼラチン、寒天などの結合剤の溶液または懸濁液をPTPポケットに充填後、凍結乾燥、減圧乾燥、低温乾燥などの方法により水分を除去して製することができる。湿製タイプの口腔内速崩壊錠は特許3069458号(米国対応特許第5501861号明細書、米国対応特許第5720974号明細書)に示されているように、糖類等の賦形剤を湿潤させ、低圧で打錠した後、乾燥して製するものである。従って、例えば本発明の粒子状医薬組成物、糖類などの賦形剤を少量の水あるいは水とアルコールの混液で湿潤させ、この湿潤混合物を低い圧力で成形後、乾燥させ製することができる。

40

【0051】

50

通常打錠タイプの場合は、国際公開95-20380号公報(米国対応特許第5576014号明細書)、国際公開2002-92057号公報(米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書)、特開平10-182436号公報(米国対応特許第5958453号明細書)、特開平9-48726号公報特開平8-19589号公報(米国対応特許第5672364号明細書)、特許2919771号、特許3069458号(米国対応特許第5501861号明細書、米国対応特許第5720974号明細書)に開示されているように、通常の打錠工程を経て調製するものである。本発明の粒子状医薬組成物を含有する通常打錠タイプの口腔内速崩壊錠を調製するには、例えば国際公開95-20380号公報(米国対応特許第5576014号明細書)、特許2919771号に開示されているように、本発明の粒子状医薬組成物と成形性の低い糖類などの賦形剤とを、成形性の高い糖類または水溶性高分子の溶液または懸濁液を用いて造粒後、この造粒物を圧縮成形して圧縮成形物とするか、さらに該圧縮成形物を加湿乾燥して口腔内速崩壊錠を製することができる。また、国際公開99-47124号公報(米国対応特許第6589554号明細書)に示されているような通常打錠タイプの口腔内速崩壊錠を調製するには、例えば本発明の粒子状医薬組成物と結晶性の糖類などの賦形剤と、非晶質の糖類を用いて圧縮成形後、加湿乾燥して口腔内速崩壊錠を製することができる。さらに、国際公開2002-92057号公報(米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書)に開示されているような通常打錠タイプの口腔内速崩壊錠を調製するには、例えば本発明の粒子状医薬組成物と賦形剤と、前記賦形剤よりも融点の低い糖類との混合物を圧縮成形後、加熱して、融点の低い糖類の溶融固化物により架橋を形成して口腔内速崩壊錠を調製することができる。このような加湿乾燥あるいは加熱処理により、口腔内速崩壊錠の錠剤強度を向上させることができる。

【0052】

本発明の口腔内速崩壊錠に用いられる賦形剤としては、一般的な賦形剤も使用できるが、特に製薬学的に許容される糖類を用いるのが好ましく、糖類の成形性を利用する技術においては成形性の低い糖類、糖類の結晶/非晶質性と加湿乾燥による錠剤強度の向上技術を用いるときは結晶性の糖類、糖類の溶融固化物による架橋化技術を使用する場合は、一般的な賦形剤の他、融点の高い糖類が使用することができる。

【0053】

「成形性の低い糖類」とは、例えば糖類150mgを直径8mmの杵を用いて打錠圧10~50kg/cm²で打錠したとき、錠剤の硬度が0~2kpを示すものを意味し、また「成形性の高い糖類」とは同様の方法による硬度が、2kp以上を示すものを意味する。成形性の低い糖類は、医薬的に許容されるものであり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖、キシリトール、エリスリトール等を挙げる事が出来る。これらの1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。成形性の高い糖類は、医薬的に許容されるものであり、例えばマルトース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース等を挙げる事が出来る。かかる糖類についても、1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。

「結晶性の糖類」は医薬的に許容されるものであり、例えばマンニトール、マルチトール、エリスリトール、キシリトール等が挙げられる。これらは1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。「非晶質の糖類」は、医薬的に許容されるものであり、例えばラクトース、白糖、ブドウ糖、ソルビトール、マルトース、トレハロース等が挙げられ、これらの糖類も1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。

【0054】

また、「融点の低い糖類よりも融点の高い賦形剤」は、医薬的に許容されるものであり、例えばキシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、ブドウ糖、白糖、マルチトール、マンニトール等から選択することが出来る。これらの1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。「融点の低い糖類」は、医薬的に許容されるものであり、例えばキシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビ

10

20

30

40

50

トール、エリスリトール、ブドウ糖、白糖、マルチトール、マンニトール等から選択することが出来る。かかる糖類についても、1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。口腔内速崩壊錠用結合剤としては、マルチトール、コポリビドン等を挙げることが出来る。かかる結合剤についても、1種または2種以上を適宜組み合わせることも可能である。

【0055】

成形性の高い糖類に代えて水溶性高分子を使用するときは、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ポリビニルアルコール、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが好適である。

本発明の粒子状医薬組成物を含有させた口腔内速崩壊錠に用いられる賦形剤の配合量は、本発明の粒子状医薬組成物の配合量及び/または錠剤の大きさ等に応じて適宜調整されるが、通常1錠当たり20～1000mgが好ましく、更に好ましくは50～900mgであり、特に100～800mgが好適である。

10

【0056】

また、成形性の高い糖類、水溶性高分子、非晶質の糖類、融点の低い糖類の配合量は、個々の技術によって相違点はあるが、賦形剤の重量に対して0.5～40重量%が好ましく、更に好ましくは2～30重量%であり、特に5～20重量%であるか、製剤全体に対し1～20重量%が好適である。

その他の任意の添加剤の種類、その配合や配合量等については、前記口腔内速崩壊錠の特許文献の記載が本明細書の記述として引用される。

20

また口腔内速崩壊錠に本発明の粒子状医薬組成物を含有させる場合、口腔内速崩壊錠全体の0.5～90重量%相当の粒子状医薬組成物を含有させることができる。好ましくは1～80重量%であり、さらに好ましくは5～60重量%相当である。

【0057】

以下に本発明の粒子状医薬組成物の製造法を説明する。

本発明の粒子状医薬組成物を得るには、薬物を含有する核粒子に対して、中間層、および水浸入量制御層を被覆する。薬物を含有する核粒子としては、薬物のみからなる粒子を用いることもできる。また公知の技術を用いて、薬物と1種または2種以上の添加物からなる粒子を製造し、それを用いてもよい。薬物と添加物からなる粒子の製造は、例えば薬物と適当な賦形剤（例えば微結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプン等）とを混合し、必要に応じて結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース等）を加えて、造粒し、整粒、乾燥してもよい。また適当な核となる添加物粒子（例えば結晶セルロース（粒）、精製白糖球状顆粒、白糖・デンプン球状顆粒等）に薬物と結合剤を溶解または分散した液を噴霧してもよい。また薬物と適当な賦形剤を溶解または懸濁させた液を噴霧乾燥してもよい。

30

【0058】

薬物を含有する核粒子に対して、中間層あるいは水浸入量制御層を被覆する方法としては、流動層コーティング装置、転動コーティング装置、遠心転動コーティング装置など、粒子状医薬組成物に被覆することが可能ないずれの方法を用いてもよい。例えば、流動層側方噴霧式コーティング装置中で、薬物を含有する核粒子を温風で流動させながら、スプレーガンにて被覆成分を含有する液を必要量噴霧すればよい。この被覆成分を含有する液は、必須成分を水、エタノール、メタノール等の溶媒に溶解または分散して調製される。またこれらの溶媒を適宜混合し用いることも可能である。

40

【0059】

以下に本発明の粒子状医薬組成物を含有させた口腔内速崩壊錠の製造法を説明する。

一例として国際公開95-20380号公報（米国対応特許第5576014号明細書）に記載された口腔内速崩壊錠の場合を挙げると、本発明の粒子状医薬組成物と成形性の低い糖類を混合して、かかる混合物を成形性の高い糖類を結合剤として噴霧して被覆及び/または造粒して、該造粒物を圧縮成形する工程を採用することが出来る。さらに調製した成形物の硬度を高めるために、加湿、乾燥の工程を採用することが出来る。「加湿」は

50

、含まれる糖類の見かけの臨界相対湿度により決定されるが、通常その臨界相対湿度以上に加湿する。例えば、湿度として30～100RH%であり、好ましくは50～90RH%である。このときの温度は15～50℃であることが好ましく、20～40℃がより好ましい。処理時間は1～36時間であり、好ましくは12～24時間である。「乾燥」は、加湿により吸収した水分を除去する工程であれば特に限定されない。例えば乾燥の温度条件として、10～100℃を設定でき、好ましくは20～60℃、より好ましくは25～40℃を設定することができる。処理時間は、0.5～6時間とすることができ、好ましくは1～4時間とすることができる。

【0060】

加えて一例として国際公開2002-92057号公報（米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書）に記載された口腔内速崩壊錠の場合を挙げると、本発明の粒子状医薬組成物、融点の高い賦形剤、融点の低い糖類を混合して、かかる混合物を口腔内速崩壊錠用結合剤で噴霧して被覆及び/または造粒して、該造粒物を圧縮成形することも出来る。融点の高い賦形剤と低い糖類を組み合わせる場合、調製した成形物の硬度を高めるために、加熱の工程を採用することも出来る。「加熱」は、含まれる融点の低い糖類の融点により決定されるが、通常低い糖類の融点以上で高い賦形剤の融点未満の温度に加熱する。処理時間は、0.5～120分とすることが出来、好ましくは1～60分とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】実施例2、比較例1及び2の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図2】実施例2、比較例3及び4の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図3】実施例9、比較例5及び6の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図4】実施例1, 2, 及び8の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図5】実施例9及び10の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図6】実施例3の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図7】実施例4の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図8】実施例5の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図9】実施例6の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図10】実施例7の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

【図11】実施例14の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図12】実施例15の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図13】実施例16の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図14】実施例17の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図15】実施例18の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図16】実施例20の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図17】実施例21の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

。

【図18】実施例22の粒子状医薬組成物の溶出試験で得られた溶出プロファイルを示す。

10

20

30

40

50

。【発明を実施するための最良の形態】

【0062】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

【実施例1】

【0063】

[薬物を含有する核粒子の調製]

アセトアミノフェン(吉富ファインケミカル製)225.0gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(信越化学工業製;TC-5E、以下同じ)22.5gをメ
 タノール(関東化学製、以下同じ)750.0g、塩化メチレン(関東化学製、以下同じ)
 653.0gの混合液に溶解した液を、精製白糖球状顆粒(フロイント産業製;ノンパ
 レル103(24-32))750.0gに対して、流動層造粒装置(Glatt社製;
 GPCG-1、以下同じ)を用いて、品温30、送液量20g/mL、噴霧空気圧2.
 5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。

10

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 44.2gをメタノール1052.0
 g、塩化メチレン450.8gの混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機(ホソカワミク
 ロン製;スパイラルジェットミル50AS、以下同じ)で粉碎した炭酸ナトリウム(関東
 化学製、以下同じ)221.0gを加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

20

【0064】

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、上記の薬物を含有する核粒子500.0gに対して、
 流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量20g/min、噴霧空気圧4.5kg/
 cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して53重量%の中間層を被覆した、
 中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は730μmであった。

[水浸入力制御層コーティング液の調製]

セタノール(花王製;カルコール6098、以下同じ)40.0gを塩化メチレン15
 60.0gに溶解させ、水浸入力制御層コーティング液を調製した。

[中間層-水浸入力制御層被覆粒子の調製]

30

上記の水浸入力制御層コーティング液を、中間層被覆粒子500.0gに対して、流動
 層造粒装置を用いて、品温30、送液量15g/m、噴霧空気圧2.0kg/cm²で
 側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して8重量%の水浸入力制御層を被覆した、中間層-水
 浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入力制御層被覆粒子の平均粒子径は
 777μmであった。

【実施例2】

【0065】

[水浸入力制御層コーティング液の調製]

セタノール25.0gを塩化メチレン975.0gに溶解し、水浸入力制御層コーティ
 ング液を調製した。

40

[中間層-水浸入力制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入力制御層コーティング液を、実施例1で得られた中間層被覆粒子500.
 0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量15g/min、噴霧空気
 圧2.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して5重量%の水浸入力制御層
 を被覆した、中間層-水浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入力制御層
 被覆粒子の平均粒子径は760μmであった。

【実施例3】

【0066】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 39.8gをメタノール946.8g

50

、塩化メチレン405.8gの混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎したリン酸二水素ナトリウム二水和物(関東化学製、以下同じ)198.9gを加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

[中間層被覆粒子の調製]

上記中間層コーティング液を、実施例1で得られた薬物を含有する核粒子450.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量22.0g/min、噴霧空気圧4.5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して53重量%の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は889μmであった。

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール25.0gを塩化メチレン975.0gに溶解させ、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[中間層-水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量12.5g/min、噴霧空気圧2.5kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して5重量%の水浸入量制御層を被覆した、中間層-水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は996μmであった。

【実施例4】

【0067】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース291039.8gをメタノール946.8g、塩化メチレン405.8gの混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎したクエン酸三ナトリウム二水和物(関東化学製)198.9gを加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、実施例1で得られた薬物を含有する核粒子450.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量20g/min、噴霧空気圧5.0kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して53重量%の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は948μmであった。

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール25.0gを塩化メチレン975.0gに溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[中間層-水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量21.0g/min、噴霧空気圧2.5kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して5重量%の水浸入量制御層を被覆した、中間層-水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は1024μmであった。

【実施例5】

【0068】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース291044.2gをメタノール1052.0g、塩化メチレン450.8gの混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎した塩化ナトリウム(関東化学製)221.0gを加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、実施例1で得られた薬物を含有する核粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用い、品温30、送液量18.6g/min、噴霧空気

10

20

30

40

50

圧 4.5 kg/cm^2 で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は $913 \mu\text{m}$ であった。

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール 25.0 g を塩化メチレン 975.0 g に溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子 500.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30 、送液量 16.0 g/min 、噴霧空気圧 2.0 kg/cm^2 で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して 5 重量% の水浸入量制御層を被覆した、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は $1018 \mu\text{m}$ であった。

10

【実施例 6】

【0069】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース $2910.39.8 \text{ g}$ をメタノール 946.8 g 、塩化メチレン 405.8 g の混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎したグリシン（関東化学製） 198.9 g を加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、実施例 1 で得られた薬物を含有する核粒子 450.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30 、送液量 20 g/min 、噴霧空気圧 5.0 kg/cm^2 で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は $1007 \mu\text{m}$ であった。

20

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール 25.0 g を塩化メチレン 975.0 g に溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子 500.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30 、送液量 20.0 g/min 、噴霧空気圧 2.5 kg/cm^2 で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して 5 重量% の水浸入量制御層を被覆した、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は $1026 \mu\text{m}$ であった。

30

【実施例 7】

【0070】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース $2910.42.0 \text{ g}$ をメタノール 989.0 g 、塩化メチレン 424.0 g の混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎した精製白糖（日新製糖製；フロストシュガー F52） 208.0 g を加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

40

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、実施例 1 で得られた薬物を含有する核粒子 470.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30 、送液量 17 g/min 、噴霧空気圧 4.5 kg/cm^2 で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は $1011 \mu\text{m}$ であった。

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール 25.0 g を塩化メチレン 975.0 g に溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

50

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量19.0g/min、噴霧空気圧2.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して5重量%の水浸入量制御層を被覆した、中間層-水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は1037μmであった。

【実施例8】

【0071】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース291060.0gをメタノール1428.0g、塩化メチレン612.0gの混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎した炭酸ナトリウム300.0gを加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

10

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、実施例1で得られた薬物を含有する核粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温33、送液量15g/min、噴霧空気圧3.5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して72重量%の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は767μmであった。

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール25.0gを塩化メチレン975.0gに溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

20

[中間層-水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温31、送液量15g/min、噴霧空気圧2.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して5重量%の水浸入量制御層を被覆した、中間層-水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は768μmであった。

比較例1

【0072】

[不溶化物質層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910265.0gをメタノール1051.0g、塩化メチレン451.0gの混合液に溶解させ、不溶化物質層コーティング液を調製した。

30

[不溶化物質層被覆粒子の調製]

上記の不溶化物質層コーティング液を、実施例1で得られた薬物を含有する核粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量16g/min、噴霧空気圧4.5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して53重量%の不溶化物質層を被覆した、不溶化物質層被覆粒子を得た。得られた不溶化物質層被覆粒子の平均粒子径は781μmであった。

比較例2

【0073】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース291044.2gをメタノール1052.0g、塩化メチレン450.8gの混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎した炭酸ナトリウム221.0gを加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

40

[中間層被覆粒子の調製]

上記中間層コーティング液を、実施例1で得られた薬物を含有する核粒子500.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量19.2g/min、噴霧空気圧4.5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して53重量%の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は730μmであった。

50

比較例 3

【0074】

[不溶化促進剤層コーティング液の調製]

炭酸ナトリウム 238.7 g を精製水 1352.5 g に溶解し、不溶化促進剤層コーティング液を調製した。

[不溶化促進剤層被覆粒子の調製]

上記の不溶化促進剤層コーティング液を、実施例 1 で得られた薬物を含有する核粒子 450.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30、送液量 17 g/min、噴霧空気圧 4.0 kg/cm² で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量%の不溶化促進剤層を被覆した、不溶化促進剤層被覆粒子を得た。得られた不溶化促進剤層被覆粒子の平均粒子径は 917 μm であった。

10

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール 36.0 g を塩化メチレン 1404.0 g に溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[不溶化促進剤層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、不溶化促進剤層被覆粒子 450.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30、送液量 20 g/min、噴霧空気圧 2.5 kg/cm² で側方噴霧し、不溶化促進剤層被覆粒子に対して 8 重量%の水浸入量制御層を被覆した、不溶化促進剤層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた不溶化促進剤層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は 1085 μm であった。

20

比較例 4

【0075】

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

セタノール 40.0 g を塩化メチレン 1560.0 g に溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[不溶化物質層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、比較例 1 で得られた不溶化物質層被覆粒子 500.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30、送液量 12 g/min、噴霧空気圧 2.0 kg/cm² で側方噴霧し、不溶化物質層被覆粒子に対して 8 重量%の水浸入量制御層を被覆した、不溶化物質層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた不溶化物質層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は 786 μm であった。

30

比較例 5

【0076】

[薬物を含有する核粒子の調製]

塩酸イミプラミン (MAN MILL CHEMICALS 製、以下同じ) 600.0 g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910.60.0 g を精製水 2640.0 g に溶解した液を、結晶セルロース (粒) (旭化成ケミカルズ製; CP-102Y、以下同じ) 300.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 25、送液量 7.8 g/min、噴霧空気圧 3.0 kg/cm² で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。

[水浸入量制御層コーティング液の調製]

40

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910.4.2 g を精製水 12.0 g に均一に溶解させ、メタノール 387.0 g を加えた後、エチルセルロース (ダウケミカル製; ETHOCEL standard 10 premium、以下同じ) 16.8 g を溶解させた。

[水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、上記の薬物を含有する核粒子 300.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 40、送液量 5.5 g/min、噴霧空気圧 2.0 kg/cm² で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 7 重量%の水浸入量制御層を被覆した、水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は 210 μm であった。

50

比較例 6

【 0 0 7 7 】

[水浸入力制御層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 6.0 g を精製水 17.1 g に均一に溶解させ、メタノール 553.9 g を加えた後、エチルセルロース 24.0 g を溶解させた。

[水浸入力制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入力制御層コーティング液を、比較例 5 で得られた薬物を含有する核粒子 300.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 40、送液量 5.5 g/min、噴霧空気圧 2.0 kg/cm² で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 10 重量%の水浸入力制御層を被覆した、水浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた水浸入力制御層被覆粒子の平均粒子径は 211 μm であった。

10

【 実施例 9 】

【 0 0 7 8 】

[中間層コーティング液の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 100.0 g をメタノール 2380.0 g、塩化メチレン 1020.0 g の混合液に溶解させ、ジェットミル粉碎機で粉碎した炭酸ナトリウム 500.0 g を加え攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

[中間層被覆粒子の調製]

上記の中間層コーティング液を、比較例 5 で得られた薬物を含有する核粒子 400.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 50、送液量 13 g/min、噴霧空気圧 5.0 kg/cm² で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 150 重量%の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は 253 μm であった。

20

[水浸入力制御層コーティング液の調製]

クエン酸トリエチル (ファイザー製; シトロフレックス 2 SC-60、以下同じ) 1.0 g とアミノアルキルメタクリレートコポリマー RS (レーム社製; オイドラギット RS100、以下同じ) 10.0 g を塩化メチレン 304.0 g に溶解し、それにタルク (キハラ化成製、以下同じ) 5.0 g を加え、水浸入力制御層コーティング液を調製した。

[中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の調製]

30

上記の水浸入力制御層コーティング液を、中間層被覆粒子 400.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 40、送液量 10 g/min、噴霧空気圧 4.0 kg/cm² で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して 4 重量%の水浸入力制御層を被覆した、中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の平均粒子径は 259 μm であった。

【 実施例 10 】

【 0 0 7 9 】

[水浸入力制御層コーティング液の調製]

クエン酸トリエチル 1.8 g とアミノアルキルメタクリレートコポリマー RS 17.5 g を塩化メチレン 532.0 g に溶解させ、それにタルク 8.8 g を加え、水浸入力制御層コーティング液を調製した。

40

[中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入力制御層コーティング液を、実施例 9 で得られた中間層被覆粒子 400.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 40、送液量 10 g/min、噴霧空気圧 4.0 kg/cm² で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して 7 重量%の水浸入力制御層を被覆した、中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の平均粒子径は 264 μm であった。

【 実施例 11 】

【 0 0 8 0 】

[中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の調製]

50

ピンミル（ホソカワミクロン製；ファインインパクトミル100UPZ、以下同じ）で粉砕し42 Meshで篩下したマンニトール（東和化成工業製；マンニットP、以下同じ）247.6gと、実施例9で得た中間層-水浸入量制御層被覆粒子60.0gの混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース（林原商事製；サンマルトS、以下同じ）62.5gを含む水溶液208.3gで造粒し、口腔内速崩壊錠用の造粒粒子を得た。上記造粒粒子568.2mgに対し、ペパーミントフレーバー（長谷川香料製）14.4mg、アスパルテム（味の素製）14.4mg、ステアリン酸マグネシウム（メルク製、以下同じ）3.0mgを配合して、直径13mmの臼に充填後、オートグラフ（島津製作所製；AGS-20KNG、以下同じ）を用いて圧力1.25kNで打錠し、錠剤を製した。この錠剤を、恒温恒湿機（タバイエスベック製；PR-35C、以下同じ）を用いて、25（相対湿度75%）で18時間保存し、その後30（相対湿度40%）で3時間保存し、口腔内速崩壊錠とした。この口腔内速崩壊錠は口腔内で25秒で崩壊した。

10

【実施例12】

【0081】

[薬物を含有する核粒子の調製]

塩酸イミプラミン476.2gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース291047.6gを、メタノール1257.0gと精製水838.0gの混合液に溶解した液を、結晶セルロース（粒）476.2gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温35、送液量12.4g/min、噴霧空気圧3.5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。

20

[中間層被覆粒子の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 27.5gをメタノール261.3gと精製水261.3gの混合液に溶解した液を、上記の薬物を含有する核粒子275.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温43、送液量10.8g/min、噴霧空気圧3.5kg/cm²で側方噴霧した。得られた粒子270.5gに対して、炭酸ナトリウム112.5gおよびポビドン（BASF製；Povidone K30、以下同じ）22.5gを精製水2022.1gに溶解させたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温40、送液量13.6g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

[中間層-水浸入量制御層被覆粒子の調製]

30

ポビドン27.0gをメタノール256.5gと精製水256.5gの混合液に溶解した液を、上記の中間層被覆粒子270.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温45、送液量8.6g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧した。得られた粒子271.1gに対して、クエン酸トリエチル1.4gとアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 17.1gを塩化メチレン515.1gに溶解させ、タルク8.6gを加えたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温35、送液量8.2g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層-水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層-水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は213μmであった。

【実施例13】

40

【0082】

[薬物を含有する核粒子の調製]

塩酸イミプラミン476.2gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース291047.6gを、メタノール1257.0gと精製水838.0gの混合液に溶解した液を、結晶セルロース（粒）476.2gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温35、送液量12.4g/min、噴霧空気圧3.5kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。得られた粒子350.0gに対して、ポビドン35.0gをメタノール332.5gと精製水332.5gの混合液に溶解した液を、流動層造粒装置を用いて、品温42、送液量5.2g/min、噴霧空気圧2.0kg/cm²で側方噴霧した。

[中間層被覆粒子の調製]

50

得られた粒子340.0gに対して、炭酸ナトリウム141.6gおよびポビドン28.4gを精製水2258.6gに溶解させたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温40、送液量10.0g/min、噴霧空気圧3.3kg/cm²で側方噴霧した。得られた粒子360.0gに対して、ヒドロキシプロピルセルロース2910.36.0gをメタノール342.0gと精製水342.0gの混合液に溶解した液を、流動層造粒装置を用いて、品温41、送液量10.4g/min、噴霧空気圧3.5kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

クエン酸トリエチル1.6gとアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 18.9gを塩化メチレン570.0gに溶解させ、タルク9.0gを加えたコーティング液を、中間層被覆粒子300.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温35、送液量7.6g/min、噴霧空気圧2.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は215μmであった。

【実施例14】

【0083】

[薬物を含有する核粒子の調製]

コハク酸ソリフェナシン(アステラス製薬製)333.3gおよびマクロゴール6000(三洋化成工業製、以下同じ)111.1gをメタノール552.6gと精製水552.6gの混合液に溶解した液を、結晶セルロース(粒)555.6gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温45、送液量6.8g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。

[中間層被覆粒子の調製]

リン酸二水素ナトリウム二水和物94.3gおよびポリビニルアルコール - ポリエチレングリコール移植片コポリマー(BASF製; Kollicoat IR)72.5gを精製水1283.3gに溶解させたコーティング液を、上記の薬物を含有する核粒子290.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温43、送液量7.2g/min、噴霧空気圧0.23MPaで側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

クエン酸トリエチル0.9gとアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 8.8gをメタノール266.0gに溶解させ、タルク4.4gを加えたコーティング液を、中間層被覆粒子200.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温26、送液量4.9g/min、噴霧空気圧0.21MPaで側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は218μmであった。

【実施例15】

【0084】

[中間層被覆粒子の調製]

リン酸二水素ナトリウム二水和物94.3gおよびヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達製; HPC-SL、以下同じ)72.5gを精製水1283.3gに溶解させたコーティング液を、実施例14で得られた薬物を含有する核粒子290.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温43、送液量7.4g/min、噴霧空気圧0.23MPaで側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

クエン酸トリエチル1.1gとアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 11.3gをメタノール342.0gに溶解させ、タルク5.6gを加えたコーティング液を、中間層被覆粒子200.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温25、送液量5.0g/min、噴霧空気圧0.21MPaで側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は221μmであった。

10

20

30

40

50

【実施例 16】

【0085】

[中間層被覆粒子の調製]

リン酸二水素ナトリウム二水和物 94.3 g 及びポリビニルアルコール (部分けん化物) (日本合成化学工業製; ゴーセノール EG-05) 72.5 g を精製水 1305.0 g に溶解したコーティング液を、実施例 14 で得た薬物を含有する核粒子 290.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 46、送液量 6.0 g/min、噴霧空気圧 0.28 MPa で側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

クエン酸トリエチル 1.1 g とアミノアルキルメタクリレートコポリマー RS 11.3 g をメタノール 342.0 に溶解させ、タルク 5.6 g を加えたコーティング液を、中間層被覆粒子 200.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 25、送液量 5.0 g/min、噴霧空気圧 0.21 MPa で側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は 223 μm であった。

10

【実施例 17】

【0086】

[中間層被覆粒子の調製]

リン酸二水素ナトリウム二水和物 216.6 g およびメチルセルロース (信越化学工業製; メトロース SM-4) 166.7 g を精製水 4376.8 g に溶解させたコーティング液を、実施例 14 で得られた薬物を含有する核粒子 666.6 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 43、送液量 7.2 g/min、噴霧空気圧 2.2 kg/cm² で側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

20

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

クエン酸トリエチル 1.1 g を精製水 315.8 g に溶解させ、酢酸ビニル樹脂水分散液 (BASF 製; Kollicoat SR30D) 37.5 g とタルク 5.6 g を加えたコーティング液を、中間層被覆粒子 200.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 41、送液量 5.0 g/min、噴霧空気圧 0.20 MPa で側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は 220 μm であった。

30

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の調製]

ピンミルで粉砕し 42 Mesh で篩過したマンニトール 450.0 g と、上記の中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子 90.0 g の混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース 60.0 g を含む水溶液 200.0 g で造粒し、口腔内速崩壊錠用の造粒粒子を得た。上記造粒粒子 341.7 mg に対し、ステアリン酸マグネシウム 1.7 mg を配合して、直径 9.5 mm の臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0 kN で打錠し、錠剤を製した。この錠剤を、恒温恒湿機を用いて、25 (相対湿度 65%) で 18 時間保存し、その後 30 (相対湿度 40%) で 3 時間保存し、口腔内速崩壊錠とした。この口腔内速崩壊錠は口腔内で 17 秒で崩壊した。

【実施例 18】

【0087】

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS 分散液 (レーム社製; オイドラギット RS30D) 127.0 g とポリソルベート 80 (関東化学製; ツィーン 80) 0.4 g からなる溶液と、クエン酸で pH を 5.5 に調整したアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液 (レーム社製; オイドラギット NE30D、以下同じ) 31.7 g と精製水 912.3 g からなる溶液を混合したコーティング液を、実施例 17 で得られた中間層被覆粒子 200.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 25、送液量 6.0 g/min、噴霧空気圧 0.20 MPa で側方噴霧し、その後調温調湿下で処理して、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の

40

50

平均粒子径は246 μmであった。

【中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の調製】

ピンミルで粉碎し42 Meshで篩過したマンニトール450.0gと、上記の中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子90.0gの混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース60.0gを含む水溶液200.0gで造粒し、口腔内速崩壊錠用の造粒粒子を得た。

上記造粒粒子388.7mgに対し、ステアリン酸マグネシウム2.0mgを配合して、直径10.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力2.0kNで打錠し、錠剤を製した。この錠剤を、恒温恒湿機を用いて、25（相対湿度65%）で18時間保存し、その後30（相対湿度40%）で3時間保存し、口腔内速崩壊錠とした。この口腔内速崩壊錠は口腔内で16秒で崩壊した。

【実施例19】

【0088】

【薬物を含有する核粒子の調製】

コハク酸ソリフェナシン333.3gおよびマクロゴール6000 111.1gをメタノール552.6gと精製水552.6gの混合液に溶解した液を、結晶セルロース(粒)555.6gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温45、送液量6.8g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。得られた粒子900.0gに対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 45.0gをメタノール427.5gと精製水427.5gの混合液に溶解した液を、流動層造粒装置を用いて、品温38、送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.28MPaで側方噴霧した。

【中間層被覆粒子の調製】

得られた粒子290.0gに対して、クエン酸二ナトリウム1.5水和物(関東化学製、以下同じ)134.7gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 24.2gを精製水1452.2gに溶解させたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温44、送液量6.0g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

【中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 31.5gをメタノール299.3gと精製水299.3gの混合液に溶解した液を、上記の中間層被覆粒子210.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温43、送液量6.2g/min、噴霧空気圧0.28MPaで側方噴霧した。得られた粒子200.0gに対して、クエン酸トリエチル1.1gとアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 11.3gをメタノール342.0gに溶解させ、タルク5.6gを加えたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温28、送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.22MPaで側方噴霧した。得られた粒子175.0gに対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 10.9gを精製水328.1gに溶解させ、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72.9g、エチルセルロース水分散液(FMC社製; Aquacoat ECD30、以下同じ)36.5gを加えたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温30、送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.25MPaで側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は240 μmであった。

【中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の調製】

ピンミルで粉碎し42 Meshで篩下したマンニトール450.0gと、上記の中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子90.0gの混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース60.0gを含む水溶液200.0gで造粒し、口腔内速崩壊錠用の造粒粒子を得た。

上記造粒粒子506.8mgに対し、ステアリン酸マグネシウム2.5mgを配合して、直径12mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力2.0kNで打錠し、錠剤を製した。この錠剤を、恒温恒湿機を用いて、25（相対湿度65%）で18時間保存し、その後30（相対湿度40%）で3時間保存し、口腔内速崩壊錠とした。この口腔内速

10

20

30

40

50

崩壊錠は口腔内で21秒で崩壊した。

【実施例20】

【0089】

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 30.0gをメタノール285.0gと精製水285.0gの混合液に溶解した液を、実施例19で得られた中間層被覆粒子200.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温38、送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPaで側方噴霧した。得られた粒子210.0gに対して、エチルセルロース31.5gとヒドロキシプロピルセルロース10.5gをメタノール798.0gに溶解させたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温37、送液量5.0g/min、噴霧空気圧2.5kg/cm²で側方噴霧した。得られた粒子175.0gに対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 10.9gを精製水328.1gに溶解させ、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72.9g、エチルセルロース水分散液36.5gを加えたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温35、送液量6.0g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は275μmであった。

10

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の調製]

ピンミルで粉碎し42Meshで篩下したマンニトール450.0gと、上記の中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子90.0gの混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース60.0gを含む水溶液200.0gで造粒し、口腔内速崩壊錠用の造粒粒子を得た。

20

上記造粒粒子558.0mgに対し、ステアリン酸マグネシウム2.8mgを配合して、直径16mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力2.0kNで打錠し、錠剤を製した。この錠剤を、恒温恒湿機を用いて、25（相対湿度65%）で18時間保存し、その後30（相対湿度40%）で3時間保存し、口腔内速崩壊錠とした。この口腔内速崩壊錠は口腔内で20秒で崩壊した。

【実施例21】

【0090】

[薬物を含有する核粒子の調製]

塩酸ジフェンヒドラミン（金剛化学製）300.0gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 60.0gをメタノール720.0gと精製水720.0gの混合液に溶解した液を、結晶セルロース（粒）（旭化成ケミカルズ製；SCP-100）600.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温38、送液量10.0g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子を得た。得られた粒子400.0gに対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 20.0gをメタノール190.0gと精製水190.0gの混合液に溶解した液を、流動層造粒装置を用いて、品温40、送液量6.0g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧した。

30

[中間層被覆粒子の調製]

得られた粒子290.0gに対して、クエン酸二ナトリウム1.5水和物134.7gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 24.2gを精製水1452.2gに溶解させたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温46、送液量7.0g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧し、中間層被覆粒子を得た。

40

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 18.0gをメタノール171.0gと精製水171.0gの混合液に溶解した液を、上記の中間層被覆粒子360.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温40、送液量5.0g/min、噴霧空気圧3.0kg/cm²で側方噴霧した。得られた粒子200.0gに対して、クエン酸トリエチル1.1gとアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 11.5gをメタノール348.8gに溶解させ、タルク5.7gを加えたコーティング液を、流動層造粒装置を用

50

いて、品温 30、送液量 5.0 g/min、噴霧空気圧 2.5 kg/cm² で側方噴霧した。得られた粒子 130.0 g に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 14.1 g を精製水 409.3 g に溶解させ、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 94.1 g、エチルセルロース水分散液 47.0 g を加えたコーティング液を、流動層造粒装置を用いて、品温 40、送液量 5.0 g/min、噴霧空気圧 3.0 kg/cm² で側方噴霧し、中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の平均粒子径は 205 μm であった。

【中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の調製】

ピンミルで粉砕し 42 Mesh で篩下したマンニトール 450.0 g と、上記の中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子 90.0 g の混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース 60.0 g を含む水溶液 200.0 g で造粒し、口腔内速崩壊錠用の造粒粒子を得た。

上記造粒粒子 1417.9 mg に対し、ステアリン酸マグネシウム 7.1 mg を配合して、直径 16 mm の臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0 kN で打錠し、錠剤を製した。この錠剤を、恒温恒湿機を用いて、25（相対湿度 65%）で 18 時間保存し、その後 30（相対湿度 40%）で 3 時間保存し、口腔内速崩壊錠とした。この口腔内速崩壊錠は口腔内で 32 秒で崩壊した。

【実施例 22】

【0091】

【中間層コーティング液の調製】

クエン酸一水和物（関東化学製）79.5 g を精製水 450.5 g に溶解し、メタクリル酸コポリマー LD（レーム社製；オイドラギット L30D-55）265.0 g を加えて攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

【中間層被覆粒子の調製】

上記の中間層コーティング液を、実施例 1 で得られた薬物を含有する核粒子 300.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 32、送液量 6.0 g/min、噴霧空気圧 0.24 MPa で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は 760 μm であった。

【水浸入力制御層コーティング液の調製】

セタノール 24.0 g を塩化メチレン 456.0 g に溶解させ、水浸入力制御層コーティング液を調製した。

【中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の調製】

上記の水浸入力制御層コーティング液を、中間層被覆粒子 400.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 30、送液量 10.6 g/min、噴霧空気圧 0.15 MPa で側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して 6 重量% の水浸入力制御層を被覆した、中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入力制御層被覆粒子の平均粒子径は 764 μm であった。

【実施例 23】

【0092】

【中間層コーティング液の調製】

リン酸二水素ナトリウム二水和物 103.3 g、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（信越化学工業製；信越 AQOAT AS-LF）79.5 g を精製水 1590.0 g に加えて攪拌し、中間層コーティング液を調製した。

【中間層被覆粒子の調製】

上記の中間層コーティング液を、実施例 1 で得られた薬物を含有する核粒子 300.0 g に対して、流動層造粒装置を用いて、品温 31、送液量 6.2 g/min、噴霧空気圧 0.25 MPa で側方噴霧し、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆した、中間層被覆粒子を得た。得られた中間層被覆粒子の平均粒子径は 758 μm であった。

【水浸入力制御層コーティング液の調製】

セタノール20.0gを塩化メチレン380.0gに溶解し、水浸入量制御層コーティング液を調製した。

[中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の調製]

上記の水浸入量制御層コーティング液を、中間層被覆粒子400.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、品温31、送液量10.2g/min、噴霧空気圧0.15MPaで側方噴霧し、中間層被覆粒子に対して5重量%の水浸入量制御層を被覆した、中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を得た。得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の平均粒子径は764μmであった。

【 0 0 9 3 】

試験例1 [粒子状医薬組成物の溶出試験]

10mgのアセトアミノフェンを含む、実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、実施例5、実施例6、実施例7、実施例8、実施例22で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子、比較例1で得られた不溶化物質層被覆粒子、比較例2で得られた中間層被覆粒子、比較例3で得られた不溶化促進剤層 - 水浸入量制御層被覆粒子、比較例4で得られた不溶化物質層 - 水浸入量制御層被覆粒子を量りとり、自動6連溶出試験器(富山産業社製)を用いて、日本薬局方溶出試験法第2法に従い溶出試験を行った。また20mgの塩酸イミプラミンを含む、比較例5、比較例6で得られた水浸入量制御層被覆粒子、実施例9、実施例10で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を量りとり、同様に溶出試験を行った。試験液は、pH6.8リン酸緩衝液(日本薬局方崩壊試験法第2液)500mLを用いた。なおパドルの回転数は100回転/分である。また5mgのコハク酸ソリフェナシンを含む、実施例14、実施例15、実施例16、実施例17、実施例18、実施例20で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子、50mgの塩酸ジフェンヒドラミンを含む、実施例21で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を量りとり、同様に溶出試験を行った。試験液は、pH6.8リン酸緩衝液(日本薬局方崩壊試験法第2液)900mLを用いた。パドルの回転数は100回転/分である。試験の結果得られた溶出プロフィールを図1から図18に示す。

結果および考察

【 0 0 9 4 】

中間層被覆粒子、および中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の溶出試験結果

【表1】

		実施例1	実施例2	実施例8	実施例9	実施例10
溶出率(%)	1分	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	3分	0.0	0.3	0.0	0.0	0.2
	60分	99.2	99.5	96.1	99.0	95.9

		比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
溶出率(%)	1分	10.3	9.9	15.3	16.4	3.3	1.4
	3分	94.9	53.0	59.8	41.1	32.3	18.0
	60分	99.7	99.8	99.7	99.4	90.5	86.0

【 0 0 9 5 】

[図1]

比較例1で調製した不溶化物質層被覆粒子は薬物を含有する核粒子に対して、53重量%の塩析不溶化物質(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)のみを被覆し、水浸入量制御層は被覆していないものであり、ラグタイムは形成されなかった。これはサイズが小さく、被覆層が薄い粒子状医薬組成物では、水に接触する表面積が大きく、水浸入・薬物放出の速度が速いために、水溶性高分子の層は薬物の溶出速度を制御できないことを示している。また比較例2で調製した中間層被覆粒子は不溶化促進剤(炭酸ナトリウム)と不溶化物質(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)からなる層を53重量%被覆し、水浸入量制御層は被覆していないものであり、目的のラグタイムが得られなかった。これは粒子状医薬組成物では、水浸入・薬物放出の速度が速いために、不溶化促進剤と不溶化物質からなる層を被覆するだけでは、その不溶化によるラグタイム形成が不可能であることを示

している。これらの結果は、粒子状医薬組成物では、文献 *International Journal of Pharmaceutics*, 241, 113-125 (2002)、および *International Journal of Pharmaceutics*, 273, 109-119 (2004) に記載されている径の大きな錠剤と同様の現象が起こりえないことを示している。それに対して実施例 2 で調製した粒子は、約 4 分のラグタイムを形成した。このことは、粒子状医薬組成物においてラグタイムを形成するには、不溶化促進剤と不溶化物質からなる層だけではなく、水浸入量制御層が必須であることを示している。

【0096】

[図 2]

比較例 3 および比較例 4 で調製した粒子は、薬物を含有する核粒子に対して、本発明における中間層を構成する成分のうち的一方のみを被覆し、さらに水浸入量制御層を被覆した粒子である。比較例 3 で調製した粒子は、薬物を含有する核粒子と水浸入量制御層の間に不溶化促進剤（炭酸ナトリウム）のみを含んでおり、ラグタイムを形成しなかった。また比較例 4 で調製した粒子は、薬物を含有する核粒子と水浸入量制御層の間に不溶化物質（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）のみを含んでおり、ラグタイムを形成しなかった。一方、実施例 2 で調製した中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子は十分なラグタイムを形成しており、ラグタイム形成のためには、不溶化促進剤と不溶化物質の両成分が中間層に含まれることが必須であることを示している。同時にこれは本発明と、文献 *Journal of Controlled Release*, 89, 47-55 (2003) とは、技術思想、および添加成分や層の機能が全く異なることを示している。つまり該文献の錠剤では、本発明の不溶化促進剤に該当する塩化ナトリウムと、本発明の不溶化物質に該当するヒドロキシプロピルメチルセルロースを両方含有させる目的は、速やかな薬物放出のためであり、本発明とは機構、及び発想が異なることは明らかである。

【0097】

[図 3]

比較例 5 および比較例 6 で調製された水浸入量制御層被覆粒子は、薬物を含有する核粒子に対して、水不溶性高分子と水溶性高分子からなる水浸入量制御層を、7 重量%、10 重量% 被覆した粒子である。比較例 5 で調製された粒子は、60 分で 90% 以上の薬物を放出するが、2 分以上のラグタイムは形成しない。また比較例 6 で調製された粒子は、2 分以上のラグタイムと、60 分での 90% 以上の薬物放出を、共に達成できない。このことより水浸入量制御層を 7 ~ 10% の間の特定の被覆量だけ被覆しても、2 分以上のラグタイム形成と速やかな薬物放出の両立は困難である。つまり薬物を含有する核粒子に対して水浸入量制御層のみを被覆することでは、目的を達成することはできない。それに対して、実施例 9 で調製された粒子は約 4 分のラグタイムの後、溶出試験開始後 27 分経過時には既に 90% 以上の薬物を放出しており、十分長いラグタイムを形成し速やかに薬物を放出することができる。

【0098】

[図 4]

実施例 1、2、8 で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子はそれぞれ、2 分以上のラグタイムの後、速やかに薬物を放出した。実施例 1 で調製した粒子は、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆し、さらに水浸入量制御層を 8 重量% 被覆した粒子であり、約 8 分のラグタイムを形成した。また実施例 2 で調製した粒子は、薬物を含有する核粒子に対して 53 重量% の中間層を被覆し、さらに水浸入量制御層を 5 重量% 被覆した粒子であり、約 4 分のラグタイムを形成した。このことから本発明の粒子状医薬組成物は、水浸入量制御層の被覆量を調節することで、速やかな薬物放出を維持しつつ、ラグタイムのコントロールが可能であることを示している。また実施例 8 で調製した粒子は、薬物を含有する核粒子に対して 72 重量% の中間層を被覆し、さらに水浸入量制御層を 5 重量% 被覆した粒子であり、約 12 分のラグタイムを形成した。この結果を実施例 2 と比較すると、本発明の粒子状医薬組成物は、中間層の被覆量を調節することでも、速やか

10

20

30

40

50

な薬物放出を維持しつつ、ラグタイムのコントロールが可能であることを示している。つまり本発明で得られる粒子状医薬組成物は、中間層および水浸入力制御層の被覆量を調節することでラグタイムを任意にコントロールできることを示している。

【0099】

[図5]

実施例9および実施例10で得られた粒子は、結晶セルロース(粒)に薬物を被覆し、さらに中間層、水浸入力制御層を被覆した粒子である。どちらの粒子も、2分以上のラグタイムの後、速やかに薬物を放出した。実施例9で調製した粒子は水浸入力制御層を中間層被覆粒子に対して4重量%被覆し、約4分のラグタイムを形成した。実施例10で調製した粒子は水浸入力制御層を中間層被覆粒子に対して7重量%被覆し、約10分のラグタイムを形成した。このことは、口腔内速崩壊錠に含有させてもザラツキ感が少ない、粒子径300 μ m以下の粒子状医薬組成物においても、本発明で得られる粒子状医薬組成物は、水浸入力制御層の被覆量のみを変化させることでラグタイムを任意にコントロールできることを示している。

10

【0100】

[図6、図7、図8、図9、図10]

実施例3、4、5、6、7で得られた中間層-水浸入力制御層被覆粒子は、いずれも2分以上のラグタイムの後、溶出試験開始後60分で90%以上の薬物を放出した。実施例3、4、5、6、7でそれぞれ塩析型不溶化促進剤として用いているリン酸二水素ナトリウム二水和物、クエン酸三ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、グリシン、精製白糖は、いずれも CST_1 が10以上であった。この結果は、不溶化促進剤として本明細書中で規定した一定の物性値を示す素材ならば、いずれの素材を用いても、初期薬物溶出の抑制とラグタイム後の速やかな薬物放出が可能であることを示している。

20

【0101】

[図11、図12、図13、図14]

実施例14、15、16、17で得られた中間層-水浸入力制御層被覆粒子は、いずれも2分以上のラグタイムの後、溶出試験開始後60分で90%以上の薬物を放出した。実施例14、15、16、17でそれぞれ塩析不溶化物質として用いているポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール移植片コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、メチルセルロースは、いずれも CST_2 が55以下であり、 CST_3 が37以上であった。この結果は、不溶化物質として本明細書中で規定した一定の物性値を示す素材ならば、いずれの素材を用いても、初期薬物溶出の抑制とラグタイム後の速やかな薬物放出が可能であることを示している。

30

【0102】

[図14、図15、図16]

実施例17、18、20で得られた中間層-水浸入力制御層被覆粒子は、いずれも2分以上のラグタイムの後、溶出試験開始後60分で90%以上の薬物を放出した。実施例17、18、20の水浸入力制御層である酢酸ビニル樹脂水分散液/クエン酸トリエチル/タルク、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS分散液/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/ポリソルベート80、エチルセルロース/ヒドロキシプロピルセルロース/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/エチルセルロース水分散液/ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910は、いずれも1種または2種以上の水不溶性物質と、1種または2種以上の水溶性物質を含んでいる。この結果は、水浸入力制御層が本明細書中で規定した一定の物性値を示す素材、およびその組み合わせであれば、いずれの素材・組み合わせであっても、初期薬物溶出の抑制とラグタイム後の速やかな薬物放出が可能であることを示している。

40

【0103】

[図4、図5、図14、図17]

実施例1、9、17、21で得られた中間層-水浸入力制御層被覆粒子は、いずれも2分以上のラグタイムの後、溶出試験開始後60分で90%以上の薬物を放出した。実施例

50

1、9、17、21ではそれぞれ薬物としてアセトアミノフェン、塩酸イミプラミン、コハク酸ソリフェナシン、塩酸ジフェンヒドラミンを用いている。本発明は薬物の特性に応じてラグタイムの長さをコントロールできるため、薬物の種類・物性に関わらず初期薬物溶出の抑制とラグタイム後の速やかな薬物放出が可能であることを示している。

【0104】

[図18]

実施例22で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子は、中間層に酸型不溶化促進剤であるクエン酸一水和物と、酸不溶化物質であるメタクリル酸コポリマーLDを含み、2分以上のラグタイムの後、溶出試験開始後60分で90%以上の薬物を放出した。一方実施例1~21では、中間層に塩析型不溶化剤と塩析不溶化物質を含むことで初期薬物溶出の抑制とラグタイム後の速やかな薬物放出を両立している。これらを考え合わせると、不溶化促進剤と不溶化物質が共に水溶性であり、不溶化促進剤が不溶化物質を不溶化する性質を有してさえおれば、その不溶化の原理に関わらず、初期薬物溶出の抑制とラグタイム後の速やかな薬物放出を同時に達成することが可能であることが示された。

【0105】

[実施例11、17、18、19、20、21で得た中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の溶出プロファイルについて]

実施例11、17、18、19、20、21で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を含有する口腔内速崩壊錠の溶出プロファイルは、それぞれ実施例11、17、18、19、20、21で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の溶出プロファイルと一致した。

【0106】

試験例2 [官能試験]

塩酸イミプラミン50mgを用いて官能試験を行った(表2)。また50mgの塩酸イミプラミンを含有する、実施例9で得られた中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を用いて官能試験を行った(表3)。官能試験は、3人の健常人がそれぞれ、塩酸イミプラミンあるいは中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子を口腔内に1分間保持し、その後嚥下後、水の摂取およびうがいを行うことなく、7分間、苦味と収斂味を評価した。

【0107】

塩酸イミプラミンの官能試験結果

【表2】

投与後	苦味 被験者			収斂味 被験者		
	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
1分	±	±	+	-	±	+
3分	+	+	±	+	+	+
5分	-	-	-	+	+	+
7分	-	-	-	++	+	+

【0108】

中間層 - 水浸入量制御層被覆粒子の官能試験結果

【表3】

投与後	苦味 被験者			収斂味 被験者		
	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
1分	-	-	-	-	-	-
3分	-	-	-	-	-	-
5分	-	-	-	-	-	-
7分	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

50

不快な味の評価： -（不快な味を感じない）、±（僅かに味の変化を認めるが、許容できる）、+（不快な味を感じる）、++（強く不快な味を感じる）

表2に示すように塩酸イミプラミンは、苦味と強い収斂味を有する薬物であり、収斂味は長時間持続する。しかし表3に示すように、実施例9で得られた粒子は、苦味および収斂味を完全に遮蔽することが出来、本発明の粒子状医薬組成物が一定時間薬物の放出を抑制することで、薬物の不快な味をマスキングすることが出来ることが明らかとなった。

【産業上の利用可能性】

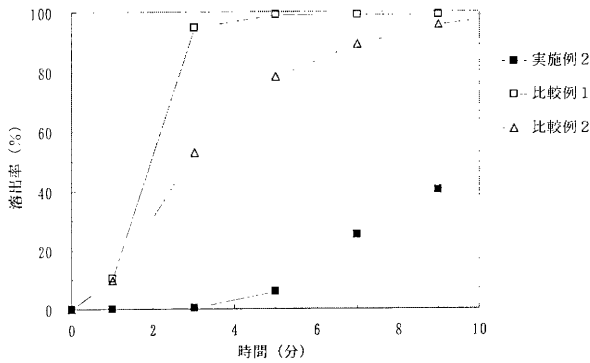
【0109】

本発明は、薬物を含有する核粒子を、(1)2種類の水溶性成分、不溶化促進剤及び不溶化物質を含有する中間層で被覆し、さらに(2)水不溶性物質を含有する水浸入量制御層で被覆することから得られうる経口投与用粒子状医薬組成物、及び該組成物を含有する口腔内速崩壊錠に関するものである。本発明は、(A)一定時間(以下、ラグタイムと略す)の薬物放出の抑制、(B)ラグタイム後の速やかな薬物放出、(C)ラグタイムの長さの任意のコントロール、を可能とする。一定時間の薬物放出の抑制により、口腔内での薬物放出が抑制されるため、不快な味を有する薬物による不快感を軽減し、コンプライアンスを向上させることができる。また、口腔内で吸収される薬物による副作用発現・薬効の個体間差拡大等の問題を回避することができる。ラグタイム後の速やかな薬物放出により、消化管上部で薬物が放出されるため、薬物が十分な薬効を発現することができる。ラグタイムの長さの任意のコントロールにより、薬物・製剤の特性に応じてラグタイムの長さをコントロールできるため、幅広い物性を有する薬物、幅広い特性を有する製剤に適用することができる。

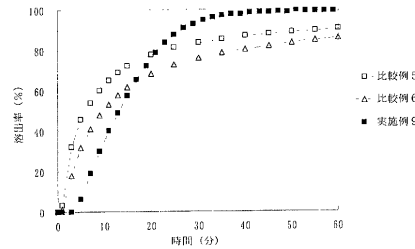
10

20

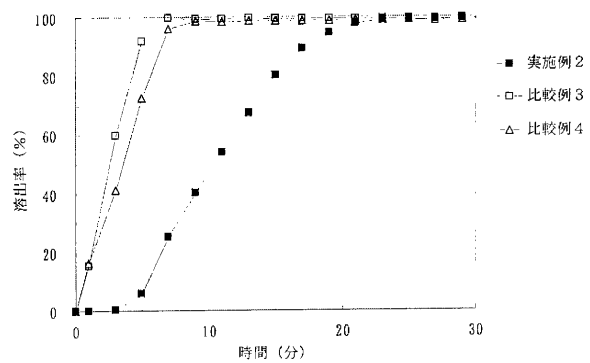
【図1】



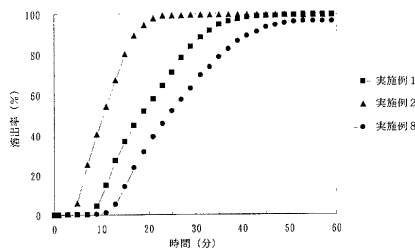
【図3】



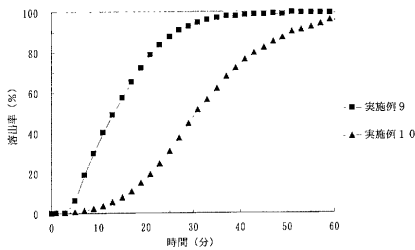
【図2】




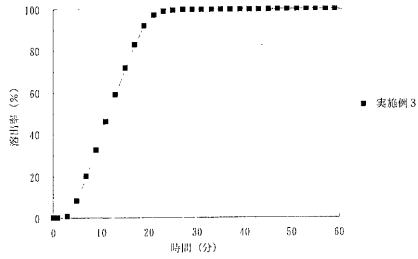
【図4】




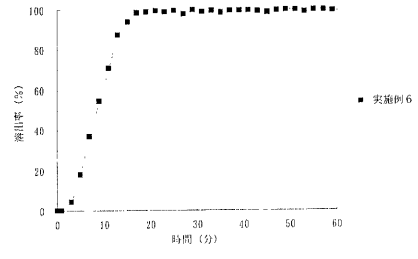
【図5】




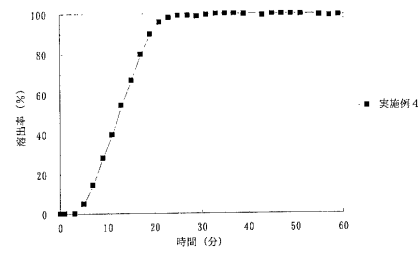
【 6】




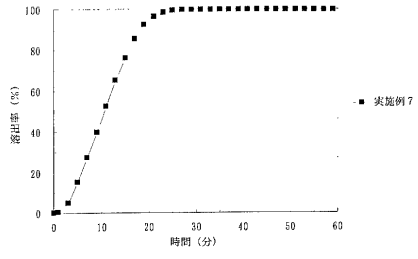
【 9】




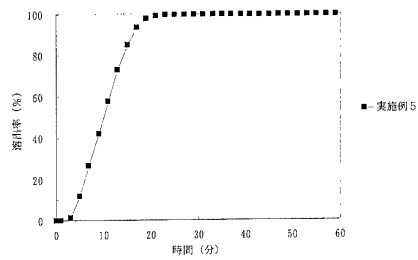
【 7】




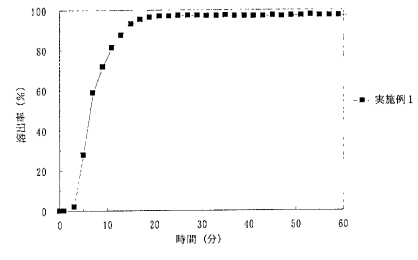
【 10】




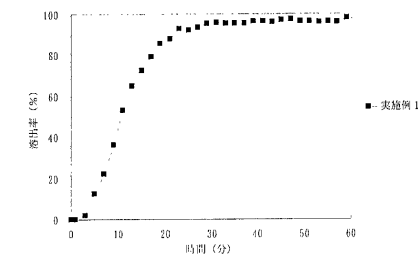
【 8】




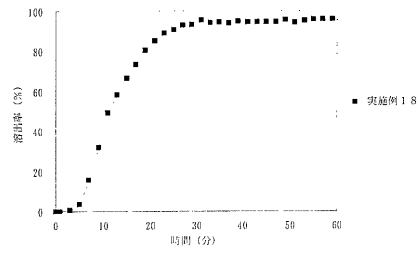
【 11】




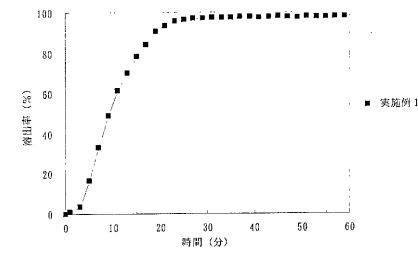
【 12】




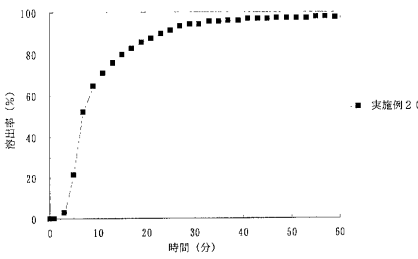
【 15】




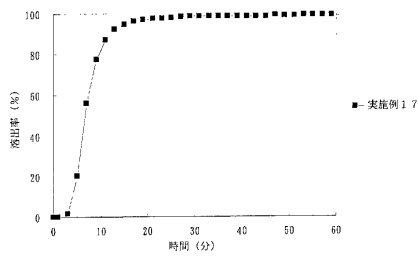
【 13】




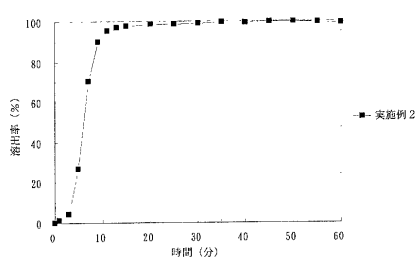
【 16】



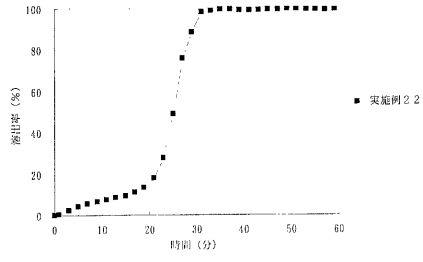
【 14】



【 17】



【 18】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	31/439 (2006.01)	A 6 1 K	31/439
A 6 1 K	31/135 (2006.01)	A 6 1 K	31/135
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00 1 0 1
A 6 1 P	23/02 (2006.01)	A 6 1 P	23/02
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02 1 0 3
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	1/08
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	11/10 (2006.01)	A 6 1 P	11/10
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P	5/38
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02 1 0 1
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10

- (72)発明者 田崎 弘朗
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 勝真 正孝
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 真栄田 篤
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 特開平05 - 194225 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00

A61K 31/00

A61K 47/00