

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年11月7日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/087549 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/26, 47/32, 47/38 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04023
- (22) 国際出願日: 2002年4月23日 (23.04.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-126891 2001年4月25日 (25.04.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒171-0033 東京都豊島区高田3丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木 真司 (AOKI, Shinji) [JP/JP]; 〒171-0033 東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒171-0033 東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MULTIPLE UNIT TYPE SUSTAINED-RELEASE TABLETS

(54) 発明の名称: マルチプルユニット型徐放性錠剤

(57) Abstract: Multiple unit type sustained-release tablets composed of sustained-release granules and quick-release granules characterized in that the quick-release granules contain a disintegrating agent and a binder and the binder is mixed in a powdery state in the production of the quick-release granules. Thus, multiple unit type sustained-release tablets showing a short disintegration time are provided.

(57) 要約:

徐放性顆粒と速放性顆粒とからなるマルチプルユニット型徐放性錠剤において、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤が粉末の状態と混合されることを特徴とする徐放性錠剤。崩壊時間の短いマルチプルユニット型徐放性錠剤が提供される。



WO 02/087549 A1

明 細 書

マルチプルユニット型徐放性錠剤

5 技術分野

本発明はマルチプルユニット型徐放性錠剤の改良に関する。より詳細には、薬剤の速放性部分と徐放性部分からなるマルチプルユニット型徐放性錠剤において、速放性部分からの成分の溶出速度を向上させたマルチプルユニット型徐放性錠剤に関する。

10

背景技術

徐放性製剤は、薬剤の放出速度を制御することにより投与回数を減らし、患者の服薬という負担を軽減させることを目的とした剤形である。徐放性製剤の主要な形態として、錠剤全体に徐放性膜を被覆したシングルユニット型徐放性錠剤と、
15 徐放性膜を被覆した多数の薬剤顆粒からなるマルチプルユニット型徐放性錠剤とが知られている。薬物の吸収について個体内及び個体間におけるバラツキを小さくするためにはマルチプルユニット型の製剤が優れていることが知られている。

またマルチプルユニット型の製剤では徐放性部分とともに薬剤を速やかに放出し得る部分（速放性部分）を配合し得るので、薬物の有効血中濃度を迅速に得、
20 かつ持続することができる。例えば、鎮痛成分を速やかに放出しかつ徐放することにより、何らかの原因により痛みを持つ患者において痛みを速やかに抑制するとともに長時間にわたって痛みを抑制することができる。

マルチプルユニット型徐放性製剤に薬剤を速やかに放出する成分を配合する場合、上記のような薬剤の素顆粒に徐放性膜を被覆した徐放性顆粒と、薬剤を速や
25 かに放出する速放性顆粒とを配合することが一般的である。これらの徐放性顆粒と速放性顆粒とは良好な混合を得るためにできるだけ近い粒子寸法を有していることが必要である。徐放性顆粒は上記のように薬剤素顆粒に徐放性膜を被覆して

製造するので比較的粒子径が大きくならざるを得ず、速放性顆粒もそれに合わせて比較的大きな粒子を使用する必要がある。また、徐放性顆粒は比較的粒子径が揃っており、徐放性を保持させるため硬い顆粒として設計されるので圧縮成形性に劣ることから、徐放性顆粒と速放性顆粒とを打錠して成形する場合、成形性に
5 優れた速放性顆粒を使用する必要がある。

一般的に流動層造粒法により調製した顆粒は他の造粒法により調製した顆粒と比較して圧縮成形性は優れているが、その顆粒を圧縮して錠剤にすると得られる錠剤の崩壊時間が長くなることが多く、速放性部分を配合した意義が損なわれてしまう。しかし、錠剤の崩壊性を高くするために速放性顆粒に崩壊剤を多量に添
10 加すると造粒物（顆粒）の粒子径を大きくすることが困難になり、比較的粒子径が大きい徐放性顆粒と同程度の粒子径の速放性顆粒を得にくくなる。この場合、結合剤を増量すると造粒物（顆粒）の粒子径は大きくすることができるが、再び錠剤の崩壊性が悪くなる。

このように従来の方法では、徐放性顆粒と速放性顆粒とを配合したマルチプル
15 ユニット型徐放性錠剤において、速放性顆粒の結合剤と崩壊剤の配合を調整することのみによっては、徐放性顆粒及び速放性顆粒の粒子径を同程度のものとし、十分に成形が可能で、かつ崩壊性に優れた錠剤とするという目的を同時に達成することは困難であった。

20 発明の開示

従って本発明は、徐放性顆粒と速放性顆粒とを配合したマルチプルユニット型
徐放性錠剤において、徐放性顆粒及び速放性顆粒の粒子径を同程度のものとする
ことができ、従って両者の良好な混合が得られ、また十分に成形が可能で、かつ
崩壊性に優れたマルチプルユニット型徐放性錠剤及びその製造方法を提供するこ
25 とを目的とする。

本発明者は、徐放性顆粒と速放性顆粒とを配合したマルチプルユニット型徐放
性錠剤において、その速放性顆粒の造粒方法及び成分を適切に選択し、さらに速

放射性顆粒に添加される結合剤を粉末として添加することにより、徐放性顆粒と同程度の粒子径を有し、かつ成形性に優れた速放性顆粒を得ることができ、従って徐放性顆粒と速放性顆粒との良好な混合が得られ、また十分に成形が可能で、かつ崩壊性に優れたマルチプルユニット型徐放性錠剤が得られることを見出した。

5 すなわち本発明は、薬物を持続的に放出する打錠用顆粒（以下、「徐放性顆粒」ともいう）と薬物を速やかに放出する打錠用顆粒（以下、「速放性顆粒」ともいう）からなるマルチプルユニット型徐放性錠剤において、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤が粉末の状態に混合されることを特徴とする徐放性錠剤を提供する。

10 上記本発明の徐放性錠剤においては、速放性顆粒の製造において粉末の状態に混合される結合剤は、好ましくは100 μ m以下、より好ましくは75 μ m以下の平均粒子径を有する粉末である。

速放性顆粒の製造に使用される崩壊剤は、100 μ m以下の平均粒子径を有することが好ましく、また低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメ
15 チルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びクロスポビドンからなる群から選択される一種または二種以上の物質であることが好ましい。

速放性顆粒の製造に使用される結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される一種または二種以上の物質であることが好ましい。

20 上記速放性顆粒に含まれる崩壊剤の量は、速放性顆粒全体に対して好ましくは5~50重量%、より好ましくは10~30重量%程度である。

上記速放性顆粒に含まれる結合剤の量は、速放性顆粒全体に対して好ましくは1~20重量%、より好ましくは3~15重量%程度である。

本発明の徐放性錠剤においては、徐放性顆粒は、好ましくは100~1000
25 μ m、より好ましくは200~800 μ mの平均粒子径を有し、速放性顆粒は、好ましくは100~1000 μ m、より好ましくは150~800 μ mの平均粒子径を有する。

本発明の徐放性錠剤は、徐放性顆粒及び速放性顆粒に加えて崩壊剤を含んでもよい。この徐放性顆粒及び速放性顆粒以外の部分に含まれる崩壊剤としては、上記速放性顆粒に使用されるものと同様の崩壊剤を使用することができ、その量は徐放性錠剤全体に対して好ましくは1~25重量%、より好ましくは7~15重量%程度である。

さらに本発明は、薬物を持続的に放出する打錠用顆粒（徐放性顆粒）と薬物を速やかに放出する打錠用顆粒（速放性顆粒）を圧縮打錠することを含むマルチプルユニット型徐放性錠剤の製造方法において、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤を粉末の状態と混合することを特徴とする徐放性錠剤の製造方法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤は、薬物を持続的に放出する打錠用顆粒（徐放性顆粒）と薬物を速やかに放出する打錠用顆粒（速放性顆粒）からなり、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤が粉末の状態と混合されることを特徴とする。

すなわち本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤は、その製造において速放性顆粒を流動層造粒法等により製造する際に、結合剤を通常の流動層造粒法のように溶液状態で添加するのではなく、粉末として添加することを特徴とし、それ以外は従来の徐放性顆粒と速放性顆粒とからなるマルチプルユニット型徐放性錠剤と同様に製造することができる。すなわち、薬物等の活性成分、崩壊剤、その他の添加剤に結合剤を粉末で添加し、混合した混合粉末を調製する。そしてその混合粉末に水分を噴霧することにより流動層造粒法により速放性顆粒を得、その速放性顆粒と別途調製した徐放性顆粒及び必要に応じて滑沢剤や崩壊剤等の添加剤を混合し、その顆粒混合物を圧縮することにより、本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤を製造することができる。

上記のようにして製造することにより、速放性顆粒は徐放性顆粒と同程度の比較的大きな粒子寸法に製造することができ、しかも良好な崩壊性と圧縮成形性を維持した速放性顆粒とすることができる。従って、製造されるマルチプルユニット型徐放性錠剤においては、徐放性顆粒と速放性顆粒とが十分に混合されており、

5 マルチプルユニット型徐放性錠剤自体は適切な硬度を保有し、かつ崩壊時間の非常に短い錠剤となる。すなわち、従来のマルチプルユニット型徐放性錠剤において、崩壊剤と結合剤の配合量を調節することのみによっては達成することができなかった、速放性顆粒の十分な粒子寸法、崩壊性及び圧縮成形性を同時に実現し得るものである。

- 10 本発明はいかなる理論にも拘束されるものではないが、上記のような本発明の効果は、主として、上記のような特徴を有する流動層造粒法等の造粒法により調製した速放性顆粒における結合剤の分布が従来法により製造した顆粒におけるものとは異なることによると考えられる。すなわち、従来の流動層造粒法のように結合剤を溶剤に溶解して溶液として用いた場合、結合剤は崩壊剤、活性成分等の
- 15 粒子の内部と表面全体とに均一に分布され、それにより崩壊剤、活性成分等の粒子が接着され顆粒が成長する。このような状態で比較的大きな顆粒を得るためには結合剤の量が相対的に多くなり、また顆粒の表面に結合剤が多く存在して顆粒の溶解や崩壊が阻害され、結果として崩壊性に欠ける顆粒となってしまう。これに対し本発明によれば、粉末状で添加された結合剤は、粉末の粒子として崩壊剤、
- 20 活性成分等の粒子の表面に分布し、崩壊剤、活性成分等の粒子が接着され顆粒が成長する。これにより結合剤は顆粒の内部に多く存在し、顆粒の表面に存在する結合剤は少なくなり、場合により顆粒がそれ以上成長しない程度まで顆粒の表面に存在する結合剤は少なくなり得る。このように結合剤を溶液として用いて得られる顆粒よりも顆粒表面上に存在する結合剤が少ない顆粒とすることにより、顆
- 25 粒の溶解や崩壊が阻害されることがなく、崩壊性に優れ、圧縮成形性にも優れた顆粒が得られる。

本発明において、結合剤を粉末の状態で添加するとは、結合剤を溶剤等に溶解

することなく原粉末のまま添加することを意味し、粉末であれば特に限定されないが、通常は平均粒子径として好ましくは100 μ m以下、より好ましくは75 μ m以下の粒子径を有する粉末を使用する。このような粒子径を有する結合剤を使用することにより、崩壊性に優れ、かつ比較的大きい粒子径の速放性顆粒を製造することができる。

速放性顆粒は、少なくとも崩壊剤、結合剤及び活性成分とからなる。速放性顆粒を構成する崩壊剤及び結合剤は従来から知られているものを使用することができる。

崩壊剤の例としては、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプン及びカルボキシメチルスターチナトリウム等のデンプン類、
10 軽質無水ケイ酸、乳糖、カンテン末、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等が挙げられ、これらの1種以上を使用することができる。これ
15 らのうち、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びクロスポビドンが特に好ましい。

結合剤の例としては、デンプン類、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、糖類、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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、エチルセルロース、ポリ
20 ビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられ、これらの1種以上を使用することができる。これらのうち、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースが特に好ましい。

活性成分としては、本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤の速放部として
25 配合して溶出性の向上が期待できる物質であれば特に限定されず、種々の医薬品化合物等を使用することができる。具体例としては、塩酸ロペラミド、アクリノール、クレオソート、カフェイン、無水カフェイン、塩酸メクリジン、塩酸ジフ

エンヒドラミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ノスカピン、塩酸アンブロキソール、メキタジン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジサイクロミン、臭化水素酸スコポラミン、ベラドンナエキス、ビタミンB 1、フルスルチアミン、ニコチン酸アミド、イブプロフェン、アセトアミノフェン、プソイドエフェドリン等を挙げることができる。

本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤の速放性顆粒は、上記の成分の他、必要に応じて乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成もしくは天然ガム等の賦形剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の滑沢剤等、アビセル等のような成形助剤、糖類等の添加剤を含んでいてもよい。尚、本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤の速放性顆粒に糖類を使用する場合は、溶解した際に溶液が高い粘性を示すものは結合剤と同様の機能を果たし、崩壊性に悪影響を与えるので好ましくなく、乳糖、マンニット等の溶解速度が速く、溶解した際の溶液の粘性が低い糖類を使用することが好ましい。

速放性顆粒中の崩壊剤及び結合剤の量は、上記のようにして製造される速放性顆粒について十分な顆粒寸法、崩壊性、圧縮成形性が得られ、さらにその速放性顆粒を使用して得られるマルチプルユニット型徐放性錠剤について十分な硬度と崩壊性が得られる限り特に限定されないが、速放性顆粒全体に対して、崩壊剤の量は好ましくは5～50重量%、より好ましくは10～30重量%程度であり、結合剤の量は好ましくは1～20重量%、より好ましくは3～15重量%程度である。

上記のような成分を均一に混合して混合粉末を得、その混合粉末を造粒することにより速放性顆粒を得る。速放性顆粒の造粒方法、造粒条件等は特に限定されず、通常用いられる公知の造粒方法、造粒条件等が適宜使用できるが、流動層造粒法により造粒することが好ましい。流動層造粒法による造粒は、従来の流動層造粒機を用いて行うことができるが、本発明においては上記結合剤を既に含む混合粉末に対し水等の溶媒のみを噴霧することによって行う。水等の溶媒の量は従

来の流動層造粒法において結合剤の溶液として添加される場合と同様の量あるいは若干多い量が好ましい。例えば使用される溶媒と混合粉末の重量比は約1：2程度とすることができるが、流動層造粒法においては溶媒が蒸発するため、造粒中における溶媒と混合粉末の重量比は通常約1：9～2：8程度である。

5 上記のようにして製造される速放性顆粒は、徐放性顆粒との良好な混合が得られるような粒子径に製造する。速放性顆粒の粒子径は、徐放性顆粒の粒子径と同程度で、徐放性顆粒との良好な混合が得られる限り特に限定されないが、速放性顆粒の平均粒子径が徐放性顆粒の平均粒子径の20～200%であることが好ましく、より好ましくは50～100%である。また速放性顆粒の平均粒子径と徐放性顆粒の平均粒子径の差は、好ましくは約200 μ m以下、より好ましくは約150 μ m以下である。速放性顆粒は、好ましくは100～1000 μ m、より好ましくは150～800 μ m程度の平均粒子径を有し、かつその平均粒子径が上記の条件を満たすように造粒されることが特に好ましい。尚、徐放性顆粒は通常300～1000 μ m程度の粒子径を有する。

10 本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤においては、前記速放性顆粒のみを8mm径、240mg/錠、打錠圧2.4MPaで打錠した場合の錠剤の硬度が10kp以上、好ましくは14kp以上で、後述の実施例に示した崩壊試験における崩壊時間が20分以内、好ましくは10分以内であることが望ましい。このような硬度及び崩壊度とすることにより、速放性顆粒に求められる錠剤圧縮成形性と活性薬剤の速い放出性とが十分に両立される。

本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤に含まれる徐放性顆粒は、従来のマルチプルユニット型徐放性錠剤に使用されるものと同様のものとしてことができ、例えば、活性成分及び任意にその他の添加剤からなる顆粒（素顆粒）に徐放性膜をコーティングした徐放性顆粒とすることができる。

25 素顆粒は活性成分とともに任意に上記速放性顆粒について挙げたものと同様の賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等の添加剤を使用して流動層造粒法等の常法により製造することができる。また素顆粒には、結晶セルロース球形顆粒（商品名：セルフ

ィア)、乳糖・結晶セルロース球形顆粒(商品名:ノンパレル)等の添加剤を用いることができる。活性成分の例としては、上記速放性顆粒について挙げたものと同様の薬剤が挙げられる。

徐放性膜を構成する徐放化基剤としては、エチルセルロース、アクリル酸ポリマー等が挙げられる。アクリル酸ポリマーの具体例としては、商品名オイドラギットNE30D、同RS、同RLで販売されているもの等が例示される。本発明においては、エチルセルロースが好ましく使用される。これらの徐放化基剤はそれぞれ単独で用いてもよく、2種以上を併せて用いてもよい。

上記徐放化基剤を素顆粒に被覆するための溶液または分散物を形成するための溶剤としては、水と低級アルコールとの混合物または低級アルコールが好ましい。低級アルコールとしてはエチルアルコールが最も好ましい。溶剤の使用量は所望の被覆に適した使用量とすることができる。徐放化基剤の溶液は上記のような溶媒中に通常の方法により溶解あるいは分散することにより得られるが、徐放化基剤は溶媒中に均一に溶解または分散されていることが好ましく、攪拌機等の装置を用い、十分攪拌して製造することが好ましい。また、徐放化基剤の溶液または分散物には硬化油、ステアリン酸、セタノール等のコーティング助剤、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セタノール等の可塑剤等を添加してもよい。

有効成分の種類により徐放性顆粒に望まれる活性成分の溶出速度は異なるが、有効成分と徐放化基剤との配合比、徐放性膜厚、徐放性基剤の種類、分子量等を適当に選択することにより溶出速度を調節することができる。例えば、徐放化基剤がエチルセルロースである場合は、エチルセルロースの分子量を変えることにより溶出速度を制御することができる。

素顆粒上に徐放化基剤の皮膜を形成させる方法としては、複合型コーティング機、転動流動コーティング機及び流動層コーティング機等を利用することができる。また、必要に応じキュアリングを行うことも効果的である。キュアリングは徐放化基剤の軟化点以上で行うことが好ましい。

本発明においては、その後の速放性顆粒との圧縮成形による徐放性顆粒の活性成分の溶出速度の変化をより少なくするために、徐放性顆粒の外層をさらに水溶性高分子の保護皮膜で被覆してもよい。この場合に用いられる水溶性高分子としては、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等を挙げるができる。水溶性高分子の量は徐放性顆粒に対して15重量%以下とするのが好ましい。

本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤は、上記のような速放性顆粒と徐放性顆粒とを、通常の混合機、打錠機を用い、通常の方法により圧縮打錠することにより製造することができる。打錠圧は適度な硬度の錠剤が形成される限り特に制限されないが、通常0.5~4.0 MPa、好ましくは1.4~3.0 MPa程度である。本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤の硬度は、例えば錠剤の直径が8 mmの場合は、通常3 k p以上、好ましくは4 k p以上である。

本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤における速放性顆粒と徐放性顆粒との配合割合は、活性成分の速放及び徐放性能によっても変化し、両者を適度な硬度を有する錠剤として打錠できる限り特に制限されないが、通常は、速放性顆粒と徐放性顆粒との重量比で1 : 0.5 ~ 1 : 3、好ましくは1 : 0.5 ~ 1 : 1程度である。速放性顆粒の量が少なすぎると錠剤の成形性の悪化などを招き、速放性顆粒の量が多すぎると錠剤が大きくなり服薬しにくくなる、あるいは徐放性顆粒を速やかに放出するための崩壊が妨げられる等の問題が起こり得る。

上記のように、本発明のマルチプルユニット型徐放性錠剤は、その速放性顆粒の製造において結合剤が粉末の状態では混合されることを特徴とする。従って本発明は、薬物を持続的に放出する打錠用顆粒（徐放性顆粒）と薬物を速やかに放出する打錠用顆粒（速放性顆粒）を圧縮打錠することを含むマルチプルユニット型徐放性錠剤の製造方法において、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤を粉末の状態では混合することを特徴とする徐放性錠剤の製造方法も提供する。

実施例

以下の実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例及び試験例により限定されるものではない。

5 徐放性顆粒の調製

塩酸フェニルプロパノールアミン810g、エチルセルロース608gをエタノール8586g、水2147gの混合液に溶解し造粒液とした。セルフィア800gを内筒付きボトムスプレー型流動層造粒コーティング機に投入し、先に調製した造粒液を給気温度50℃、スプレー速度を20～30g/minの範囲でスプレーし、造粒液12000gをスプレーした後、給気温度80℃で約30分乾燥しコーティング前の素顆粒を得た。

次に、エチルセルロース497g及びクエン酸トリエチル24.9gをエタノール7935g、水1983gの混合液に溶解し、徐放性膜塗布液とした。前記コーティング前の素顆粒810gを内筒付きボトムスプレー型流動層造粒コーティング機に投入し、給気温度35℃、スプレー速度を20～30g/minの範囲で調整して徐放性膜塗布液10128gをスプレーした後、給気温度80℃で約20分乾燥した。凝集物を篩過により除去して徐放性顆粒を得た。得られた徐放性顆粒は378 μ mの平均粒子径を有していた。

この徐放性顆粒を以下の実施例及び比較例に用いた。

(実施例1)

表1に示す処方で、無水カフェイン100g、塩酸フェニルプロパノールアミン32g、マレイン酸カルビノキサミン12g、グリチルリチン30g、乳糖180g、軽質無水ケイ酸14g、クロスカルメロースナトリウム130g、ヒドロキシプロピルセルロース40gを混合し、フロイント産業社製流動層造粒機に投入した。給気温度70℃、スプレー速度5～8g/minの範囲で278gの水をスプレーし、速放性顆粒を得た。得られた速放性顆粒は205 μ mの平均粒子径を有していた。

この速放性顆粒430g、前記徐放性顆粒160g、ステアリン酸マグネシウム2.7gをビニール袋に入れて混合し、打錠用顆粒混合物とした。この混合物を菊水製作所製打錠機コレクト12HUを用いて打錠し（圧縮圧2.96MPa）、直径8mm、1錠重量

約185.5mgの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は約4kpであった。

(比較例1)

表1に比較例1として示す処方を使用し、実施例1と同様の手順で速放性顆粒
5 を調製した。但し結合剤のヒドロキシプロピルセルロースは、7%水溶液として実
施例1でスプレーした水に代えてスプレーすることにより添加した。得られた速
放性顆粒は256 μ mの平均粒子径を有していた。

この速放性顆粒326g、前記徐放性顆粒125.5g、ステアリン酸マグネシウム2.25
gをビニール袋に入れて混合し、打錠用顆粒混合物とした。この混合物を菊水製作
10 所製打錠機コレクト12HUを用いて打錠し(圧縮圧2.96MPa)、直径8mm、1錠重
量約185.5mgの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は約4kpであった。

(比較例2)

表1に比較例2として示す処方を使用し、実施例1と同様の手順で速放性顆粒
15 を調製した。但し結合剤のヒドロキシプロピルセルロースは、7%水溶液として実
施例1でスプレーした水に代えてスプレーすることにより添加した。得られた速
放性顆粒は213 μ mの平均粒子径を有していた。

この速放性顆粒326g、前記徐放性顆粒125.5g、ステアリン酸マグネシウム2.25
gをビニール袋に入れて混合し、打錠用顆粒混合物とした。この混合物を菊水製作
20 所製打錠機コレクト12HUを用いて打錠し(圧縮圧2.96MPa)、直径8mm、1錠重
量約185.5mgの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は約4kpであった。

(比較例3)

表1に比較例3として示す処方の各成分の粉末を各々秤量し、混合してパウレ
25 ック社製バーチカルグラニュレーターに投入し、適量の水を添加して造粒した。
すなわち、混合造粒法により結合剤を含む粉末から造粒した。得られた湿粒をフ
ロイント産社製流動層乾燥機を用いて乾燥し、24号篩を通過させて速放性顆粒を

得た。得られた速放性顆粒は212 μm の平均粒子径を有していた。

この速放性顆粒424g、前記徐放性顆粒140g、ステアリン酸マグネシウム2.8gをビニール袋に入れて混合し、打錠用顆粒混合物とした。この混合物を菊水製作所製打錠機コレクト12HUを用いて打錠し（圧縮圧2.96MPa）、直径8mm、1錠重量約202.5mgの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は約4kpであった。

表 1

速放性顆粒の処方 (g)

成分	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3
無水カフェイン	100	100	100	100
塩酸フェニルプロパノールアミン	32	32	32	32
マレイン酸カルビノキサミン	12	12	12	12
グリチルリチン酸二カリウム	30	30	30	30
還元麦芽糖水飴	-	180	-	-
乳糖	180	-	180	55
微結晶セルロース	-	-	-	131
軽質無水ケイ酸	14	14	14	8
クロスカルメロースナトリウム	130	130	130	130
ヒドロキシプロピルセルロース*	-	24	24	-
ヒドロキシプロピルセルロース**	40	-	-	25
速放性顆粒の平均粒子径 (μm)	205	256	213	212

* ; 水に溶解 (7%水溶液) して添加した。

** ; 処方中に粉末として添加した。

(実施例2)

実施例1と同じ処方及び手順を使用して速放性顆粒を調製した。得られた速放

性顆粒は $211 \mu\text{m}$ の平均粒子径を有していた。

この速放性顆粒430.6g、前記徐放性顆粒160.6g、ステアリン酸マグネシウム2.69g、クロスポビドン96gをビニール袋に入れて混合し、打錠用顆粒混合物とした。この混合物を菊水製作所製打錠機コレクト12HUを用いて打錠し（圧縮圧2.96MPa）、直径8mm、1錠重量約215.5mgの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は約4kpであった。

（実施例3）

実施例1と同じ処方及び手順を使用して速放性顆粒を調製した。得られた速放性顆粒は $218 \mu\text{m}$ の平均粒子径を有していた。

10 この速放性顆粒430g、前記徐放性顆粒160g、ステアリン酸マグネシウム2.7g、クロスポビドン64gをビニール袋に入れて混合し、打錠用顆粒混合物とした。この混合物を菊水製作所製打錠機コレクト12HUを用いて打錠し（圧縮圧2.96MPa）、直径8mm、1錠重量約205.5mgの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は約4kpであった。

15 （試験例1）

実施例及び比較例で得られた錠剤について第十三改正日本薬局方に記載の方法により崩壊試験を行った。

すなわち、第十三改正日本薬局方に記載の装置及び方法で、 36.5°C の水を試験液として用い、各錠剤が崩壊するまでの時間（崩壊した錠剤片の全てが試験装置底面の2mmの網を通過するまでの時間）を測定した。結果を表2に示す。

表2

試験結果

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3
崩壊時間(分)	2.6	0.8	0.8	5.8	4.2	6.3

試験結果から、実施例1～3の錠剤は比較例1～3ものと比較して崩壊時間が明らかに短くなっている。特に実施例1と比較例2を比較すると、結合剤は実施

例 1 の方が多いため通常ならば崩壊時間は実施例 1 の方が長くなると考えられるが、試験結果では実施例 1 は崩壊時間が 2.6 分であり、比較例 2 は 4.2 分であった。これらの結果より、本発明の結合剤の添加方法の効果が明確に示されている。尚、各錠剤の硬度（約 4kp）は錠剤として適切な硬度である。

5

産業上の利用可能性

本発明によれば、崩壊時間の短いマルチプルユニット型徐放性錠剤が調製でき、より迅速な即効性と持効性とを期待できる錠剤が得られる。

請求の範囲

1. 薬物を持続的に放出する打錠用顆粒（徐放性顆粒）と薬物を速やかに放出する打錠用顆粒（速放性顆粒）からなるマルチプルユニット型徐放性錠剤において、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤が粉末の状態で混合されることを特徴とする徐放性錠剤。
- 5 2. 結合剤の粉末が、 $100\ \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする請求項1に記載の徐放性錠剤。
3. 崩壊剤が $100\ \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びクロスポビドンからなる群から選択される一種または二種以上の物質からなることを特徴とする請求項1または2に記載の徐放性錠剤。
- 10 4. 結合剤がヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される一種または二種以上の物質であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の徐放性錠剤。
- 15 5. 速放性顆粒が5～50重量%の崩壊剤を含むことを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の徐放性錠剤。
6. 速放性顆粒が1～20重量%の結合剤を含むことを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の徐放性錠剤。
- 20 7. 徐放性顆粒及び速放性顆粒が $100\sim 1000\ \mu\text{m}$ の平均粒子径を有することを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の徐放性錠剤。
8. 徐放性顆粒及び速放性顆粒に加えて崩壊剤を含むことを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の徐放性錠剤。
9. 徐放性顆粒及び速放性顆粒に加えて含まれる崩壊剤が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びクロスポビドンからなる群から選択される一種または二種以上の物質からなることを特徴とする請求項8に記載の徐放性錠剤。
- 25

10. 徐放性顆粒及び速放性顆粒に加えて含まれる崩壊剤が、徐放性錠剤に対して1~25重量%の量で含まれることを特徴とする請求項8または9に記載の徐放性錠剤。

5 11. 薬物を持続的に放出する打錠用顆粒（徐放性顆粒）と薬物を速やかに放出する打錠用顆粒（速放性顆粒）を圧縮打錠することを含むマルチプルユニット型徐放性錠剤の製造方法において、速放性顆粒が崩壊剤及び結合剤を含み、速放性顆粒の製造において結合剤を粉末の状態で混合することを特徴とする徐放性錠剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/26, 47/32, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/26, 47/32, 47/38

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

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

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-139960 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 25 May, 1999 (25.05.99), Particularly, abstract; Claims; Par. Nos. [0004], [0006], [0013], [0014], [0016] to [0030] & JP 2002-179554 A & Chem.abstr., 1999, Vol.131(Columbus, OH, USA), the abstract No.23514	1-11
X	JP 6-24991 A (Tokyo Tanabe Co., Ltd.), 01 February, 1994 (01.02.94), Particularly, abstract; Claims; Par. Nos. [0014], [0019], [0022], [0040] to [0072] & Chem.abstr., 1994, Vol.120(Columbus, OH, USA), the abstract No.200451	1-11

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 July, 2002 (09.07.02)Date of mailing of the international search report
23 July, 2002 (23.07.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.


Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04023

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-21233 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 January, 1999 (26.01.99), Particularly, abstract; Claims; Par. No. [0025] & Chem.abstr., 1999, Vol.130(Columbus, OH, USA), the abstract No.187218	1-11
A	JP 9-249557 A (Shionogi & Co., Ltd.), 22 September, 1997 (22.09.97), Particularly, abstract; Claims; Par. Nos. [0033] to [0044] & Chem.abstr., 1997, Vol.127(Columbus, OH, USA), the abstract No.322795	1-11
A	JP 10-218761 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 August, 1998 (18.08.98), Particularly, abstract; Claims; Par. No. [0014] & Chem.abstr., 1998, Vol.129(Columbus, OH, USA), the abstract No.153271	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁷ A61K9/26, 47/32, 47/38		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁷ A61K9/26, 47/32, 47/38		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-139960 A(武田薬品工業株式会社)1999.05.25 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0004】、 【0006】、【0013】、【0014】、【0016】 - 【0030】 & JP 2002-179554 A & Chem. abstr., 1999, Vol.131(Columbus, OH, USA), the abstract No.23514	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日 09.07.02	国際調査報告の発送日 23.07.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 濱下 浩 	4C 9284
	電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 6-24991 A(東京田辺製薬株式会社)1994.02.01 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0014】、 【0019】、【0022】、【0040】 - 【0072】 & Chem. abstr., 1994, Vol.120(Columbus, OH, USA), the abstract No.200451	1-11
A	JP 11-21233 A(大正製薬株式会社)1999.01.26 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0025】 & Chem. abstr., 1999, Vol.130(Columbus, OH, USA), the abstract No.187218	1-11
A	JP 9-249557 A(塩野義製薬株式会社)1997.09.22 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0033】 - 【0044】 & Chem. abstr., 1997, Vol.127(Columbus, OH, USA), the abstract No.322795	1-11
A	JP 10-218761 A(大正製薬株式会社)1998.08.18 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0014】 & Chem. abstr., 1998, Vol.129(Columbus, OH, USA), the abstract No.153271	1-11