

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2022年6月16日(16.06.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/124243 A1

(51) 国際特許分類:  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 9/48 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(72) 発明者: 本庄 達哉(HONJO Tatsuya); 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 東和薬品株式会社内 Osaka (JP). 一林 勇佑(ICHIBAYASHI Yusuke); 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 東和薬品株式会社内 Osaka (JP). 西川 充展(NISHIKAWA Mitsunori); 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 東和薬品株式会社内 Osaka (JP). 村端 めぐみ(MURAHASHI Megumi); 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 東和薬品株式会社内 Osaka (JP). 佐伯 勇(SAEKI Isamu); 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 東和薬品株式会社内 Osaka (JP). 奥田 豊(OKUDA Yutaka); 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 東和薬品株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/044592

(22) 国際出願日: 2021年12月4日(04.12.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

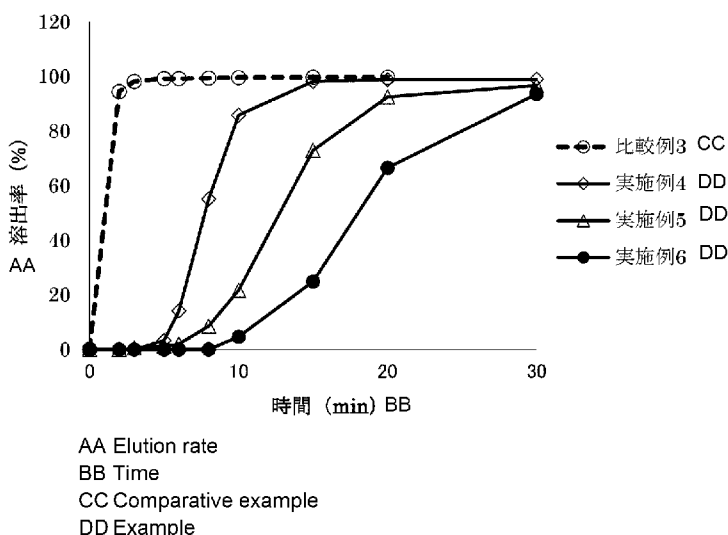
(30) 優先権データ:  
特願 2020-203797 2020年12月8日(08.12.2020) JP

(71) 出願人: 東和薬品株式会社(TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 Osaka (JP).

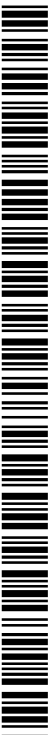
(74) 代理人: 多田 央子, 外 (TADA Eiko et al.); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 1 丁

(54) Title: TIMED-ELUTION MASKING PARTICLES AND ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 時限式溶出マスキング粒子およびそれを含有する経口医薬組成物



(57) Abstract: According to the present invention, masking particles, in which drug-containing particles including a carbonate and a drug forming an acid and a salt are covered by a coating layer including a water-insoluble polymer, sufficiently suppress the release of the drug in the oral cavity and pharynx, release the drug rapidly after swallowing, and furthermore facilitate the control of drug release suppression time. The drug-containing particles include nuclear particles and an intermediate layer on the outside thereof, wherein the drug forming an acid and a salt may be contained in the nuclear particles and the carbonate may be contained in the intermediate layer, or the carbonate may be contained in the nuclear particles and thus the drug forming an acid and a salt may be contained in the intermediate layer.



WO 2022/124243 A1

目 1 番 2 5 号 新 山 本 ビ ル 2 階 堂 島 特  
許 事 務 所 内 Osaka (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約 : 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆したマスキング粒子は、口腔内および咽頭部での薬物の放出が十分に抑制されており、かつ嚥下後は速やかに薬物が放出され、さらに薬物の放出抑制時間を制御し易いものである。薬物含有粒子は、核粒子とその外側にある中間層を含み、酸と塩を形成した薬物が核粒子に含まれ炭酸塩が中間層に含まれているか、又は炭酸塩が核粒子に含まれ酸と塩を形成した薬物が中間層に含まれているものとすることができる。

## 明 細 書

発明の名称：

時限式溶出マスキング粒子およびそれを含有する経口医薬組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、口腔内または咽頭部での薬物の放出を抑制し、かつ、胃や腸での薬物放出を妨げず、薬物の放出を制御できるマスキング粒子、及びそれを含む経口医薬組成物に関する。さらに具体的には、服用時に感じられる薬物の味、特に、不快な味を有する薬物の味が低減されたマスキング粒子、及びそれを含む経口医薬組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 経口医薬製剤としては、錠剤やカプセル剤が汎用されているが、これらは嚥下力が低い高齢者や小児には飲み込み難い。このため、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠剤が、嚥下し易く、また、水なしでも服用できるという利便性も備えることから、注目されている。しかし、口腔内崩壊錠剤は、口腔内で崩壊するため、苦みなどの不快な味を有する薬物を含む場合は、不快な味を強く感じるという難点がある。また、顆粒剤、細粒剤、散剤などは、錠剤やカプセル剤よりサイズが小さいため、飲み込み易い剤型である。しかし、これらの製剤は、重量当たりの表面積が大きいため、不快な味を有する薬物を含む場合は、不快な味を強く感じるという難点がある。

また、口腔内崩壊錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤などは、口腔内で水分と接することで薬物が速やかに放出されるため、薬物によっては口腔や咽頭から吸収されて、急激な血中濃度の上昇により予期せぬ副作用が生じたり、薬効のバラツキが生じるという問題がある。

[0003] 服用時に感じられる医薬成分の不快な味をマスキングするためや、口腔内又は咽頭部からの医薬成分の吸収を抑制するために、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤などを、水不溶性高分子を含むコーティング剤で被覆することが行われている。経口医薬製剤にコーティングを施すと、口中で医薬成分の味は感

じられなくなり、また口腔内や咽頭部から医薬成分が吸収されなくなるが、薬物の放出が遅れるため、十分量の薬物が吸収されず、所望の薬効が得られない恐れがある。

薬物は、主に、小腸から吸収されると考えられているため、小腸に到達する前又は滞留している間に薬物が放出される必要がある。

また、薬物の種類により不快な味の程度や吸収パターンが異なり、また製剤の剤型により口腔内滞留時間が異なることから、薬物の放出抑制時間を任意に制御できることが望ましい。

[0004] 口腔内での薬物の放出が抑制される経口医薬組成物として、特許文献1は、中心部に不快な味を有する薬物を含有する核粒子と、中間層に2種類の水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、最外層に水侵入制御層とを有し、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か、又は酸型不溶化促進剤と酸不溶化物質を含有する粒子状医薬組成物を開示している。特許文献1によれば、この粒子状組成物は、水侵入制御層の存在により一定時間は水が浸入せず、不溶化促進剤が不溶化物質の不溶化を促進して薬物の溶出を抑制しているが、その後は、水の浸入により不溶化促進剤が放出されることで不溶化物質が本来の水溶性を取り戻して、薬物が放出される。

しかし、特許文献1の粒子状医薬組成物は、薬物の放出抑制時間を任意に制御することが難しく、特に、薬物の溶出が遅い。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0005] 特許文献1：特許第4277904号

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、口腔内および咽頭部での薬物の放出が十分に抑制されており、かつ嚥下後は速やかに薬物が放出され、さらに薬物の放出抑制時間を制御し

易いマスクング粒子、及びそれを含む経口医薬組成物を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ね、酸と塩を形成した薬物と、炭酸塩を含む粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆したマスクング粒子は、コーティング層の存在により口中や咽頭部では薬物の溶出が抑制されているが、その後は、コーティング層を通して内部に徐々に水分が侵入し、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩との反応により発泡してマスクング粒子が破壊されるため、酸と塩を形成した薬物が速やかに放出されることを見出した。

[0008] 本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記の〔1〕～〔14〕を提供する。

〔1〕 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆したマスクング粒子。

〔2〕 炭酸塩が、1種以上の水溶性炭酸塩である、〔1〕に記載のマスクング粒子。

〔3〕 炭酸塩を、薬物含有粒子の全量に対して0.1～50重量%含む、〔1〕又は〔2〕に記載のマスクング粒子。

〔4〕 炭酸塩を、酸と塩を形成した薬物の1重量部に対して0.001～10重量部含む、〔1〕～〔3〕の何れかに記載のマスクング粒子。

〔5〕 コーティング層の含有量が、薬物含有粒子1重量部に対して、0.01～1重量部である、〔1〕～〔4〕の何れかに記載のマスクング粒子。

〔6〕 薬物含有粒子が、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む均一粒子である、〔1〕～〔5〕の何れかに記載のマスクング粒子。

〔7〕 薬物含有粒子が、酸と塩を形成した薬物を含む部分と、炭酸塩を含む部分を別に備えるものである、〔1〕～〔5〕の何れかに記載のマスクング粒子。

〔8〕 薬物含有粒子が、核粒子とその外側にある中間層を含み、酸と塩を

形成した薬物が核粒子に含まれ炭酸塩が中間層に含まれるか、又は炭酸塩が核粒子に含まれ酸と塩を形成した薬物が中間層に含まれる、〔7〕に記載のマスクング粒子。

〔9〕 薬物含有粒子の核粒子と中間層との間に分離層を備える、〔8〕に記載のマスクング粒子。

〔10〕 核粒子が崩壊剤を含む、〔8〕又は〔9〕に記載のマスクング粒子。

〔11〕 中間層、又は中間層と分離層が、結合剤、及び／又は流動化剤ないしは滑沢剤を含む、〔8〕～〔10〕の何れかに記載のマスクング粒子。

〔12〕 〔1〕～〔11〕の何れかに記載のマスクング粒子を含んでなる、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、又は散剤。

〔13〕 〔1〕～〔11〕の何れかに記載のマスクング粒子を含んでなる、口腔内崩壊錠。

〔14〕 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆する工程を含むマスクング粒子の製造方法。

〔15〕 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆することにより、薬物含有粒子からのこの薬物の溶出又は放出を制御する方法。

## 発明の効果

[0009] 本発明のマスクング粒子は、酸と塩を形成した薬物を含む粒子が水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆されているため、口中ではこの薬物の味を感じないか、又はこの薬物の味が低減されている。従って、酸と塩を形成した薬物であって苦みなどの不快な味を有するものを含む医薬組成物の製造に好適に使用できる。

また、本発明のマスクング粒子は、一般に薬物の味を口中で感じやすい剤型である顆粒剤、細粒剤、又は散剤として好適に使用することができ、これらの製剤は口中で、酸と塩を形成した薬物の味を感じない、又は感じ難いも

のとなる。

さらに、本発明のマスキング粒子は、錠剤の製造用に用いることができる。本発明のマスキング粒子を用いて製造された錠剤は、口腔内崩壊錠にしても、酸と塩を形成した薬物を含む粒子がコーティングされているため、口中でこの薬物の味を感じない、又は感じ難い。薬物の味を抑制するために錠剤をコーティングすると一般に口腔内崩壊錠剤にならないが、本発明のマスキング粒子を用いれば、酸と塩を形成した薬物の味が抑制された口腔内崩壊錠剤を製造することができる。

[0010] また、本発明のマスキング粒子は、酸と塩を形成した薬物を含む粒子が水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆されているため、口腔内で水分と接することによるこの薬物の放出が抑制されており、従って、口腔内や咽頭部からのこの薬物の吸収が抑えられている。このため、口腔内や咽頭部からのこの薬物の吸収による予期せぬ副作用の発現や、個体間での薬効のバラツキが回避される。

また、本発明のマスキング粒子は、口腔内や咽頭部からの、酸と塩を形成した薬物の吸収が抑えられているため、胃溶性製剤や腸溶性製剤の製造に好適に使用できる。

[0011] 本発明のマスキング粒子は、嚥下後は、消化管内の水分がコーティング層に徐々に浸透することで、内部に水分が浸入し、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩が速やかに反応し発泡してマスキング粒子が破壊され、この薬物が放出される。従って、小腸から、薬物を十分に吸収させることができる。また、消化薬、整腸薬、腸の鎮痛鎮痙薬、消泡薬のような、腸をターゲットとする薬物も十分に薬効を発揮させることができる。

[0012] 本発明のマスキング粒子は、水不溶性高分子の種類、コーティング層の厚さ、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩の種類や量、その他の成分の種類や量、薬物含有粒子の層構成などを調整することで、所望の時間に薬物を放出させることができる。従って、酸と塩を形成した薬物の種類や剤型に応じて、薬物放出抑制時間を任意に制御できる。

また、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩とは水の存在により速やかに反応して発泡するため、本発明のマスキング粒子は、薬物放出抑制時間を正確に制御できる。このため、薬物や剤型に応じた所望の薬物放出パターンの製剤とすることができる。

[0013] また、本発明のマスキング粒子を含む医薬組成物は、保存安定性に優れ、湿度の高い条件下で保存しても吸湿による性能低下が少ない。即ち、口腔内や咽頭部では崩壊せず、その後は速やかに崩壊して薬物を十分に放出する性能が長期にわたり維持される。

### 図面の簡単な説明

[0014] [図1]実施例1、2のマスキング粒子、及び比較例1の薬物含有粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。

[図2]実施例3のマスキング粒子、及び比較例2の薬物含有粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。図1に結果を示すマスキング粒子より炭酸塩の含有量が少ないマスキング粒子を使用している。

[図3]実施例4～6のマスキング粒子、及び比較例3の薬物含有粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。図2に結果を示すマスキング粒子より炭酸塩の含有量が少ないマスキング粒子を使用している。

[図4]実施例7、8のマスキング粒子、及び比較例4の薬物含有粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。図3に結果を示すマスキング粒子より炭酸塩の含有量が少ないマスキング粒子を使用している。

[図5]実施例9のマスキング粒子、及び比較例5の薬物含有粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。図4に結果を示すマスキング粒子より炭酸塩の含有量が少ないマスキング粒子を使用している。

[図6]実施例10の口腔内崩壊錠剤、実施例6のマスキング粒子、及び比較例3の薬物含有粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。

[図7]実施例12の口腔内崩壊錠剤、及び実施例11のマスキング粒子からのシタグプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。



[図8]実施例15～17のマスクング粒子、及び比較例6の薬物含有粒子からのベポタスチンベシル酸塩の溶出試験結果を示す図である。

[図9]実施例18のマスクング粒子からのボノプラザンフマル酸塩の溶出試験結果を示す図である。

[図10]実施例19～24の口腔内崩壊錠からのシタグリプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。(A)は炭酸塩として炭酸水素ナトリウムを使用した実施例19～21の結果であり、(B)は炭酸塩として炭酸ナトリウムを使用した実施例22～24の結果である。

[図11]炭酸塩として炭酸水素ナトリウムを使用した実施例19～21の口腔内崩壊錠と、炭酸塩として炭酸ナトリウムを使用した実施例22～24の口腔内崩壊錠との間で、ラグタイムと薬物放出速度の積(LT\*DDR)を比較した図である。

[図12]実施例20、実施例23の各口腔内崩壊錠を25℃、75%RHの加湿条件下で2週間保存し、保存前後の口腔内崩壊錠についてのシタグリプチンリン酸塩の溶出試験結果を比較した図である。(A)は炭酸塩として炭酸水素ナトリウムを使用した実施例20の結果であり、(B)は炭酸塩として炭酸ナトリウムを使用した実施例23の結果である。

[図13]特許文献1(特許第4277904号)に記載のマスクング粒子からのシタグリプチンリン酸塩の溶出試験結果を示す図である。

### 発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のマスクング粒子は、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩を含む粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆した粒子である。本発明のマスクング粒子は、単独で、又は添加物と混合して、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤などとすることができる。また、カプセル基剤を用いてカプセル剤(硬カプセル剤、軟カプセル剤)にすることができる。

本発明において、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む粒状の部分を「薬物含有粒子」と言い、この「薬物含有粒子」を水不溶性高分子を含むコー

ティング層で被覆したものを「マスキング粒子」と言う。後述するように、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む粒状の部分（コーティング層を除く部分）は、単一組成の粒子である場合と、中心核及びそれを取り巻く層からなる場合とがあるが、何れの場合も、コーティング層を除く部分を「薬物含有粒子」と称する。

[0016] 酸と塩を形成した薬物

酸と塩を形成した薬物は、特に限定されない。炭酸塩との反応により炭酸を生じさせる薬物であればよく、通常、炭酸よりもpKa値が小さい薬物を用いることができる。酸は有機酸、無機酸の何れでも良い。酸と塩を形成した薬物は、酸付加塩である薬物と言い換えることもできる。

塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、グルコン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、エシル酸塩、ベシル酸塩、トシル酸塩、安息香酸塩、メチル硫酸塩、ラウリル硫酸塩、パモ酸塩などの有機酸塩が挙げられる。

また、酸と塩を形成した薬物は、無水物又は水和物の何れでもよい。

[0017] 酸と塩を形成した薬物としては、下記のもので挙げられる。

塩酸塩では、d-1-メチルエフェドリン塩酸塩、l-イソプロテレノール塩酸塩、L-エチルシステイン塩酸塩、L-メチルシステイン塩酸塩、アクラルピシン塩酸塩、アコチアミド塩酸塩水和物、アザセトロン塩酸塩、アセブトロール塩酸塩、アゼラスチン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、アナグレリド塩酸塩水和物、アプラクロニジン塩酸塩、アプリンジン塩酸塩、アヘンアルカロイド塩酸塩、アポモルヒネ塩酸塩水和物、アマタジン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、アムルピシン塩酸塩、アモスラロール塩酸塩、アモロルフィン塩酸塩、アルプレノロール塩酸塩、アレクチニブ塩酸塩、アロチノロール塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩、イソクスプリン塩酸塩、イソプロテレノール塩酸塩、イダルピシン塩酸塩、イトプリド塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、イミダプリル塩

酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、インジセトロン塩酸塩、インデロキサジン塩酸塩、エスモロール塩酸塩、エタフェノン塩酸塩、エタンブトール塩酸塩、エチルモルヒネ塩酸塩水和物、エチレフリン塩酸塩、エテルカルセチド塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エピルピシン塩酸塩、エフェドリン塩酸塩、エプラジノン塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、エルロチニブ塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、オキシテトラサイクリン塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩、オキシブプロカイン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、オクスプレノロール塩酸塩、オザグレル塩酸塩水和物、オルプリノン塩酸塩水和物、オロダテロール塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、オndanセトロン塩酸塩水和物、カプマチニブ塩酸塩水和物、カルテオロール塩酸塩、カルピプラミン塩酸塩水和物、キザルチニブ塩酸塩、キナプリル塩酸塩、キニーネ塩酸塩水和物、グアンファシン塩酸塩、グスペリムス塩酸塩、グラニセトロン塩酸塩、クリンダマイシン塩酸塩、クレンブテロール塩酸塩、クロカプラミン塩酸塩水和物、クロニジン塩酸塩、クロフェダノール塩酸塩、クロペラスチン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、クロルヘキシジン塩酸塩、ケタミン塩酸塩、ゲムシタピン塩酸塩、コカイン塩酸塩、コルホルシンドロパート塩酸塩、サプロプテリン塩酸塩、サルボグレラート塩酸塩、シクロペントラート塩酸塩、ジサイクロミン塩酸塩、シナカルセト塩酸塩、ジピベフリン塩酸塩、ジフェニドール塩酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジブカイン塩酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩、シプロヘプタジン塩酸塩水和物、ジラゼブ塩酸塩水和物、ジルチアゼム塩酸塩、スペクチノマイシン塩酸塩水和物、スルトプリド塩酸塩、セチリジン塩酸塩、セトラキサート塩酸塩、セビメリン塩酸塩水和物、セフェタメトピボキシル塩酸塩、セフェピム塩酸塩水和物、セフォゾプラン塩酸塩、セフォチアム塩酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、セフメノキシム塩酸塩、セベラマー塩酸塩、セリプロロール塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、セレギリン塩酸塩、ソタロール塩酸塩、ダウノルピシン塩酸塩、ダクラタスビル塩酸塩、タペンタドール塩酸塩、タムスロシン塩酸塩、タランピシリン塩酸塩、タリペキノ

ール塩酸塩、チアプリド塩酸塩、チアミン塩化物塩酸塩、チクロピジン塩酸塩、チザニジン塩酸塩、チピラシル塩酸塩、チラブルチニブ塩酸塩、チリソロール塩酸塩、ツロブテロール塩酸塩、デクスメデトミジン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩、テトラサイクリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、テポチニブ塩酸塩水和物、デメチルクロールテトラサイクリン塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、デラプリル塩酸塩、テルピナフィン塩酸塩、ドキサプラム塩酸塩水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ドネペジル塩酸塩、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、トラゾドン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、トラマドール塩酸塩、トリエンチン塩酸塩、トリプロリジン塩酸塩水和物、トリヘキシフェニジル塩酸塩、トリメタジジン塩酸塩、トリメトキノール塩酸塩水和物、ドルゾラミド塩酸塩、トルペリゾン塩酸塩、トロピセトロン塩酸塩、ナファゾリン塩酸塩、ナラトリプタン塩酸塩、ナルフラフィン塩酸塩、ナルメフェン塩酸塩水和物、ナロキソン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ニフェカラント塩酸塩、ニロチニブ塩酸塩水和物、ネチコナゾール塩酸塩、ノギテカン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、バカンピシリン塩酸塩、パゾパニブ塩酸塩、パパベリン塩酸塩、バラシクロビル塩酸塩、バルガンシクロビル塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、バルニジピン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、パロノセトロン塩酸塩、バンコマイシン塩酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩、ヒドララジン塩酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、ピパンペロン塩酸塩、ピフェメラン塩酸塩、ピブメシリナム塩酸塩、ピペタナート塩酸塩、ビペリデン塩酸塩、ピペリドレート塩酸塩、ピラルピシン塩酸塩、ピリドキシニン塩酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物、ピルメノール塩酸塩水和物、ピレンゼピン塩酸塩水和物、ピロカルピン塩酸塩、ピロヘプチン塩酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩、ファスジル塩酸塩、ファスジル塩酸塩水和物、ファドロゾール塩酸塩水和物、フィンゴリモド塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、フォロデシン塩酸塩、ブテナフィン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩水和物、ブフェトロール塩酸塩、ブプレノ

ルフィン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩、プラゾシン塩酸塩、フラボキサート塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、プラルモレリン塩酸塩、フルスルチアミン塩酸塩、フルナリジン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、プロカインアミド塩酸塩、プロカイン塩酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、プロカルバジン塩酸塩、プログアニル塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、プロピトカイン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、ブロムヘキシシン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、ベクラビル塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩、ペチジン塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、ベバントロール塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、ペルフェナジン塩酸塩、ペロスピロン塩酸塩水和物、ベンセラジド塩酸塩、ペンタゾシン塩酸塩、ベンダムスチン塩酸塩、ベンラファキシシン塩酸塩、ポナチニブ塩酸塩、ホミノベン塩酸塩、ホモクロルシクリジン塩酸塩、マザチコール塩酸塩水和物、マニジピン塩酸塩、マブテロール塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、ミガーラスタット塩酸塩、ミトキサントロン塩酸塩、ミドドリン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩、メクロフェノキサート塩酸塩、メサドン塩酸塩、メチキセン塩酸塩、メチルエフェドリン塩酸塩、メチルフェニデート塩酸塩、メトキサミン塩酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、メフロキン塩酸塩、メマンチン塩酸塩、モキシシリト塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、モザバプタン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物、ラスクフロキサシン塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、ラベタロール塩酸塩、ラモセトロン塩酸塩、ラロキシフェン塩酸塩、ランジオロール塩酸塩、リゾチーム塩酸塩、リトドリン塩酸塩、リパスジル塩酸塩水和物、リルピピリン塩酸塩、リルマザホン塩酸塩水和物、リンコマイシン塩酸塩水和物、ルラシドン塩酸塩、レナンピシリン塩酸塩、レボカバスチン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、レボブノロール塩酸塩、レボピバカイン塩酸塩、レボメプロマジン塩酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩水和物、ロペラミド塩酸塩、

ロメフロキサシン塩酸塩、ロメリジン塩酸塩など。

[0018] 硫酸塩では、アトロピン硫酸塩水和物、アバカビル硫酸塩、アミカシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩、イセパマイシン硫酸塩、イソプロテレノール硫酸塩、エンビオマイシン硫酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、キニジン硫酸塩水和物、クロピドグレル硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、サルブタモール硫酸塩、ジベカシン硫酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩、セフォセリス硫酸塩、セフトロザン硫酸塩、セフピロム硫酸塩、テルブタリン硫酸塩、パロモマイシン硫酸塩、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ビנקリスチン硫酸塩、ピンブラスチン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩、ブレオマイシン硫酸塩、プロタミン硫酸塩、ペプロマイシン硫酸塩、ベルベリン硫酸塩水和物、ベカナマイシン硫酸塩、ポリミキシンB硫酸塩、マイクロノマイシン硫酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物、リボスタマイシン硫酸塩など。

[0019] リン酸塩では、オセルタミビルリン酸塩、コデインリン酸塩水和物、ジソピラミドリン酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、ジメモルファンリン酸塩、プリマキンリン酸塩、ベンプロペリンリン酸塩、ルキソリチニブリン酸塩など。

[0020] 硝酸塩では、イソコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩、オキシコナゾール硝酸塩、スルコナゾール硝酸塩、テトラヒドロゾリン硝酸塩、ナファゾリン硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩など。

[0021] 臭化水素酸塩では、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物など。

[0022] 酢酸塩では、イカチバント酢酸塩、インダカテロール酢酸塩、カスポファンギン酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩、グアナベンズ酢酸塩、グラチラマー酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、ゴナドレリン酢酸塩、セトロレリクス酢酸塩、デガレリクス酢酸塩、デスモプレシン酢酸塩水和物、テトラコサクチド酢酸塩、テリパラチド酢酸塩、バゼドキシフェン酢酸塩、ヒドロキシコバラミン酢酸塩、ピランテロールトリフェニル酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、フレカイニド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩、リユープロレリン酢酸塩など。

[0023] マレイン酸塩では、d-1-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロル

フェニラミンマレイン酸塩、アセナピンマレイン酸塩、アフアチニブマレイン酸塩、イルソグラジンマレイン酸塩、インダカテロールマレイン酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、カルピプラミンマレイン酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、セチプチリンマレイン酸塩、チモロールマレイン酸塩、トリフロペラジンマレイン酸塩、トリメブチンマレイン酸塩、フィルゴチニブマレイン酸塩、フルフェナジンマレイン酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、プログルメタシンマレイン酸塩、ペルフェナジンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩など。

[0024] フマル酸塩では、アラフェナミドフマル酸塩、アリスキレンフマル酸塩、エメダスチンフマル酸塩、ギルテリチニブフマル酸塩、クエチアピルフマル酸塩、クレマスチンフマル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、ニゾフェノンフマル酸塩、ピソプロロールフマル酸塩、フェソテロジンフマル酸塩、ブロビンカミンフマル酸塩、ベダキリンフマル酸塩、ボノプラザンフマル酸塩、ホルモテロールフマル酸塩水和物、ルパタジンフマル酸塩など。

[0025] 酒石酸塩では、アリメマジン酒石酸塩、イフェンプロジル酒石酸塩、エリグルスタット酒石酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、システアミン酒石酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、トルテロジン酒石酸塩、バレニクリン酒石酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、ブリモニジン酒石酸塩、プロチレリン酒石酸塩水和物、メトプロロール酒石酸塩、レバロルフアン酒石酸塩など。

[0026] コハク酸塩では、シベンゾリンコハク酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、ソリフェナシンコハク酸塩、トレラグリプチンコハク酸塩など。

[0027] リンゴ酸塩では、カボザンチニブリンゴ酸塩、スニチニブリンゴ酸塩など。

[0028] シュウ酸塩では、エスシタロプラムシュウ酸塩など。

[0029] クエン酸塩では、クロミフェンクエン酸塩、ジエチルカルバマジックエン酸塩、シルデナフィルクエン酸塩、タモキシフェンクエン酸塩、タンドスピ

ロンクエン酸塩、トファシチニブクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フェンタニルクエン酸塩、ペントキシベリンクエン酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物など。

- [0030] ステアリン酸塩では、エリスロマイシンステアリン酸塩など。
- [0031] グルコン酸塩では、クロルヘキシジングルコン酸塩など。
- [0032] マロン酸塩では、ボピンドロールマロン酸塩など。
- [0033] メシル酸塩では、アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物、イマチニブメシル酸塩、エリブリンメシル酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩、カモスタットメシル酸塩、ガレノキサシンメシル酸塩水和物、サキナビルメシル酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、ダブラフェニブメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩、デフェロキサミンメシル酸塩、ドキサゾシンメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、パズフロキサシンメシル酸塩、フェントラミンメシル酸塩、プリジノールメシル酸塩、ブロクリプチンメシル酸塩、ベタヒスチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、ラサギリンメシル酸塩、リスデキサメフェタミンメシル酸塩、レンバチニブメシル酸塩、ロミタピドメシル酸塩など。
- [0034] エシル酸塩では、ニンテダニブエタンスルホン酸塩など。
- [0035] ベシル酸塩では、アムロジピンベシル酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ミロガバリンベシル酸塩、レミマゾラムベシル酸塩など。
- [0036] トシル酸塩では、エドキサバントシル酸塩水和物、スプラタストトシル酸塩、スルタミシリントシル酸塩水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ナルデメジントシル酸塩、ニラパリプトシル酸塩水和物、ラパチニブトシル酸塩水和物など。
- [0037] 安息香酸塩では、リザトリプタン安息香酸塩など。
- [0038] メチル硫酸塩では、アメジニウムメチル硫酸塩、ネオスチグミンメチル硫酸塩など。
- [0039] ラウリル硫酸塩では、ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩など。



[0040] パモ酸塩では、パシレオチドパモ酸塩など。

[0041] 酸と塩を形成した薬物は、1種又は2種以上を使用できる。

また、酸と塩を形成していない薬物も、本発明の効果を損なわない限り使用することができる。

[0042] 酸と塩を形成した薬物の含有量は、薬物により異なるが、薬物含有粒子の全量に対して、1重量%以上が好ましく、10重量%以上がより好ましく、20重量%以上がさらに好ましく、25重量%以上がさらに好ましい。また、85重量%以下が好ましく、75重量%以下がより好ましく、65重量%以下がさらに好ましく、60重量%以下がさらに好ましい。この範囲であれば、胃や腸において、炭酸塩との反応により速やかにマスクング粒子を破壊させ、薬物を放出させることができる。

[0043] 炭酸塩

炭酸塩は、薬学的に許容される炭酸塩であればよく、水溶性の炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸アンモニウムなどが挙げられる。また、水不溶性又は水難溶性の炭酸塩としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

中でも、水溶性の炭酸塩が好ましく、炭酸水素塩がより好ましく、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムがさらに好ましい。炭酸水素塩を用いることにより、十分なラグタイムを維持しながら薬物放出速度が向上する。また、炭酸水素塩を用いることにより、保存安定性が良好になり、高湿度下で保存しても吸湿による性能低下、即ちラグタイムや薬物放出速度の経時的な低下が生じ難い。

炭酸塩は、1種又は2種以上を使用できる。

[0044] 炭酸塩の含有量は、薬物含有粒子の全量に対して、0.1重量%以上が好ましく、1重量%以上がより好ましく、3重量%以上がさらに好ましい。また、50重量%以下が好ましく、40重量%以下がより好ましく、35重量%以下がさらに好ましく、30重量%以下がさらに好ましい。この範囲であれば、酸と塩を形成した薬物との反応により速やかにマスクング粒

子を破壊させ、この薬物を放出させることができる。

[0045] 酸と塩を形成した薬物と炭酸塩の含有量比は、酸と塩を形成した薬物の1重量部に対して、炭酸塩が0.001重量部以上が好ましく、0.01重量部以上がより好ましく、0.03重量部以上がさらに好ましく、0.05重量部以上がさらにより好ましい。また、10重量部以下が好ましく、3重量部以下がより好ましく、1.5重量部以下がさらにより好ましい。この範囲であれば、所望の薬物溶出を達成するために十分な発泡を生じさせることができる。

[0046] 添加物

本発明のマスキング粒子は、本発明の効果を損なわない範囲で、薬物含有粒子中に、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤などに使用される任意の添加物を含むことができる。添加物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤ないし流動化剤（付着防止剤）、着色剤、香料、甘味剤、保存剤ないしは防腐剤などが挙げられる。添加物は、1種又は2種以上を使用できる。

[0047] 賦形剤としては、乳糖水和物、白糖、マルトース、果糖、ブドウ糖、トレハロースのような糖類；マンニトール（特に、D-マンニトール）、マルチトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、ラクチトールのような糖アルコール；デンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプンのようなデンプン類；結晶セルロースのようなセルロース類；デキストリン；デキストラン；グリセリン脂肪酸エステル；メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイトのようない無機粉体などが挙げられる。

[0048] 結合剤としては、ポビドン；メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、クロスカルメロースナトリウムのようなセルロース類；デンプン；ゼラチン；寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント、キタンサンガム、アラビアゴム、プルラン、デキストリンのような増粘多糖類；ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー；カルボキシビニ

ルポリマー；ポリエチレンオキサイド；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／又はアクリルアミドの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；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール；ポリビニルアルコール（部分けん化ポリビニルアルコールを含む）；塩基性（メタ）アクリレートコポリマー；ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

[0049] 崩壊剤としては、クロスボドン；カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロースのようなセルロース類；デンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチのようなデンプン類；デキストリン；ケイ酸カルシウム；クエン酸カルシウム；軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

[0050] 滑沢剤ないし流動化剤（付着防止剤）としては、ステアリン酸、ステアリン酸塩（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸亜鉛など）、フマル酸ステアリルナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、タルク、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、酒石酸ナトリウムカリウム、カルナウバロウ、L-ロイシン、ポリエチレングリコール、硬化油、ケイ酸化合物（軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、合成ケイ酸アルミニウムなど）、酸化チタンなどが挙げられる。

[0051] 着色剤としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、黒酸化鉄、食用タール色素、天然色素（ $\beta$ カロチン、リボフラビンなど）などが挙げられる。

[0052] 甘味剤としては、スクラロース、マンニトール、ショ糖、アスパルテーム、ステビア、アセスルファムカリウムなどが挙げられる。

[0053] 保存剤ないしは防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸、安息香酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0054] コーティング層

コーティング層は、医薬製剤においてコーティング剤として用いられる水不溶性高分子を含む。本発明において「水不溶性高分子」は、水に全く溶解しないものの他、水難溶性のものも包含する。

[0055] 水不溶性高分子としては、セルロース系コーティング剤（メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、フタル酸ヒプロメロース、酢酸コハク酸ヒプロメロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロースなど）、ビニル系高分子（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、酢酸フタル酸ポリビニルなど）、メタクリレートポリマー又はメタクリル酸ポリマー、ポリシロキサン系コーティング剤（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など）などが挙げられる。

中でも、メタクリレートポリマー又はメタクリル酸ポリマー、セルロース系コーティング剤（特に、エチルセルロース）が好ましく、メタクリレートポリマー又はメタクリル酸ポリマーがより好ましい。

[0056] メタクリレートポリマー又はメタクリル酸ポリマーは、多種の市販品があり、例えば、レーム社のオイドラギットEシリーズ、オイドラギットLシリーズ、オイドラギットSシリーズ、オイドラギットRシリーズ、オイドラギットNEシリーズ、オイドラギットFSシリーズ（登録商標）などが挙げられる。具体的には、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（オイドラギットE100、EPOなど）、メタクリル酸コポリマーLD（オイドラギットL30D-55、L100-55など）、メタクリル酸コポリマーL（オイドラギットL100など）、メタクリル酸コポリマーS（オイドラギットS100など）、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー（オイド

ラギットRL100、RLPO、RS100、RSPO、RL30D、RS30Dなど）、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー（オイドラギットNE30Dなど）などが挙げられる。

[0057] 水不溶性高分子は、pH非依存性高分子、腸溶性高分子、胃溶性高分子などに分類されるが、本発明では、何れも好適に使用でき、薬物ごとに望ましい放出抑制時間が得られるように選択すればよい。実施例の項目に示す通り、本発明のマスキング粒子は、コーティング層を通して少しずつ水分が浸入することで、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩が反応して発泡し、マスキング粒子を破壊するため、例えば、腸溶性高分子を使用する場合も、腸まで到達する前に薬物が放出される製剤設計も可能となる。

[0058] コーティング層は、本発明の効果を損なわない範囲で、可塑剤、結合剤、流動化剤ないしは滑沢剤（付着防止剤）、着色剤、甘味剤などの添加物を含有することができる。添加物は、1種又は2種以上を使用できる。

[0059] 可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、トリアセチン（グリセリン三酢酸）のようなグリセリン脂肪酸エステル、流動パラフィン、ソルビタンモノラウレート、モノステアリン、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、ポロキサマー、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

結合剤、流動化剤ないしは滑沢剤（付着防止剤）、着色剤、甘味剤は、薬物含有粒子の添加物として例示したものが挙げられる。

[0060] コーティング層の含有量は、薬物含有粒子1重量部に対して、0.01重量部以上が好ましく、0.02重量部以上がより好ましく、0.03重量部以上がさらにより好ましい。また、1重量部以下が好ましく、0.7重量部以下がより好ましく、0.6重量部以下がさらにより好ましく、0.4重量部以下がさらにより好ましい。この範囲であれば、水の浸透速度が適切になり、口腔内や咽頭部での薬物の放出を十分に抑制でき、かつその後は速やかに薬物を放出させることができる。

[0061] 粒子構造

本発明のマスキング粒子は、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子が水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆されていればよく、様々な構造の粒子にすることができる。

[0062] (第1の態様)

マスキング粒子は、例えば、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む均一な又は単一部分からなる薬物含有粒子をコーティング層で被覆した粒子とすることができる。この態様は、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩を同じ部分に含むため、コーティング層を通した水の浸入により非常に速やかに発泡し、薬物を放出させることができる。薬物含有粒子は、さらに、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤などに使用される任意の添加物を含むことができる。

[0063] (第2の態様)

また、マスキング粒子は、酸と塩を形成した薬物を含む部分と炭酸塩を含む部分とを別に備える薬物含有粒子をコーティング層で被覆した粒子とすることもできる。

[0064] 酸と塩を形成した薬物と炭酸塩を同じ部分に配合した場合、溶解すると発泡が生じるため製造過程で水を使用することができず、製造方法が制限される場合がある。そこで、例えば、核粒子と中間層からなる薬物含有粒子をコーティング層で被覆した粒子とし、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩を、核粒子と中間層の何れかに別々に配合することができる。この場合、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩が別部分に存在するため、核粒子と中間層のそれぞれまたは何れかを水を用いて形成することができ、特に、中間層材料を水溶解液としてコーティング（中間層形成）に用いることができる。

酸と塩を形成した薬物と炭酸塩は、核粒子と中間層の何れに含まれていてもよいが、酸に不安定なコーティング層も使用し易い点などで、核粒子に酸と塩を形成した薬物を含み、中間層に炭酸塩を含むことが好ましい。

何れの場合も、核粒子は、賦形剤などを含む中心核とそれを取り巻く層からなるものとすることもできる。これにより、球形の薬物含有粒子を製造し

易くなるため、コーティング層の形成が容易になり、また、粒度分布の狭い薬物含有粒子が得られる。

[0065] また、核粒子と上記中間層との間に、1又は2以上の別の中間層（この層は、薬物含有部分と炭酸塩含有部分とを分離するため、以下、「分離層」と称する。）を設けることが好ましく、これにより、マスキング粒子やそれを含む医薬組成物の服用までの間に、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩との反応が進行するのが抑制され、酸と塩を形成した薬物ひいては製剤の安定性を向上させることができる。

また、中間層とコーティング層との間に、1又は2以上の別の中間層（以下、「カバー層」と称する。）を備えることもできる。

[0066] また、第2の態様の薬物含有粒子は、酸と塩を形成した薬物も炭酸塩も含まない核粒子と、酸と塩を形成した薬物を含む中間層と、炭酸塩を含む別の中間層を備えるものとすることもできる。酸と塩を形成した薬物を含む中間層と炭酸塩を含む中間層は、何れが内側であってもよい。また、酸と塩を形成した薬物を含む中間層と炭酸塩を含む中間層との間に1又は2以上の分離層を設けることが好ましい。また、酸と塩を形成した薬物を含む中間層及び炭酸塩を含む中間層の外側に、1又は2以上のカバー層を備えていてもよい。さらに、核粒子と、酸と塩を形成した薬物を含む中間層又は炭酸塩を含む中間層との間に、1又は2以上の別の中間層（以下、「アンダー層」と称する。）を備えていてもよい。

[0067] 第2の態様でも、核粒子、中間層、分離層、カバー層、アンダー層は、さらに、顆粒剤、細粒剤、散剤などに使用される任意の添加物を含むことができる。

中でも、核粒子が崩壊剤を含めば、崩壊剤の吸水性により水を呼び込むため、酸と塩を形成した薬物と炭酸塩との反応が起こり易くなる。崩壊剤としては、クロスポビドン；カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースのようなセルロース類が好ましく、低置換

度ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。また、崩壊剤の含有量は、薬物含有粒子の全量に対して、0.5～50重量%程度が好ましい。

中間層、分離層、カバー層、アンダー層は、層形成を容易にするため結合剤を含むことが好ましい。結合剤としては、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（ヒプロメロース）、ポリエチレングリコールが好ましい。また、結合剤の含有量は、薬物含有粒子に含まれる総量が、薬物含有粒子の全量に対して、0.1～20重量%程度が好ましい。

また、中間層、分離層、カバー層、アンダー層は、粒子の帯電を抑制して製造工程を円滑にするため、流動化剤ないしは滑沢剤（付着防止剤）を含むことが好ましい。中間層中の流動化剤ないしは滑沢剤の含有量は、薬物含有粒子に含まれる総量が、薬物含有粒子の全量に対して、0.01～50重量%程度が好ましい。

[0068] 本発明のマスキング粒子は、この他に、種々の構造の粒子とすることができる。

#### [0069] 製造方法

本発明のマスキング粒子は、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆する工程を含む方法で製造することができる。

薬物含有粒子、核粒子、及び賦形剤の中心核は、常法に従い、湿式又は乾式で造粒し、必要に応じて乾燥、整粒することにより製造することができる。湿式造粒法としては、流動層造粒法、攪拌造粒法、転動造粒法、押出造粒法、破碎造粒法、練合造粒法、連続直顆粒化法、複合型流動層造粒法などが挙げられ、乾式造粒法としては、乾式複合造粒法、圧片造粒法、ブリケット造粒法、熔融造粒法などが挙げられる。

また、中間層やコーティング層は、常法に従い、流動層コーティング機、ワースター式流動層コーティング機、遠心流動コーティング機、転動流動コーティング機などの装置を用いて製造することができる。



### [0070] 性状

薬物含有粒子の形状は、造粒法により異なるが、球形、円柱形、長球形（長楕円体形）などとすることができる。

また、コーティング層で被覆後のマスクング粒子の粒径は、特に限定されないが、 $D_{50}$ が50～1000 $\mu\text{m}$ 程度、中でも100～800 $\mu\text{m}$ 程度とすることができる。本発明において、 $D_{50}$ は、第17改正日本薬局方の粒度測定法のレーザー回折法による粒子径測定法に従い粒度を測定し、算出した値である。

### [0071] 錠剤

本発明のマスクング粒子は錠剤の製造に供することができる。従って、本発明は、本発明のマスクング粒子を用いて製造した錠剤も提供する。錠剤は、例えば、本発明のマスクング粒子をそのまま打錠するか、又は1種又は2種以上の添加物と混合して打錠することにより製造することができる。

本発明のマスクング粒子は、口中で感じる薬物の味がマスクングされているため、口腔内崩壊錠剤の製造に好適に使用できる。口腔内崩壊錠剤の製造方法は種々知られており、当業者であれば、本発明のマスクング粒子と混合する添加物の種類と量などを適宜選択することにより、口腔内崩壊錠剤を製造することができる。

本発明のマスクング粒子と添加物を混合して口腔内崩壊錠を製造する場合、本発明のマスクング粒子の含有量は、口腔内崩壊錠剤の全量に対して、1重量%以上、5重量%以上、又は10重量%以上とすることができる。また、90重量%以下、70重量%以下、又は60重量%以下とすることができる。

### [0072] 薬物溶出率

本発明のマスクング粒子は、酸と塩を形成した薬物の種類によっても異なるが、第17改正日本薬局方の溶出試験法のパドル法に従い、pH6.8の溶出試験液を用いて測定した溶出率が、試験開始後、少なくとも0.5分間、中でも少なくとも1分間、中でも少なくとも1.5分間、中でも少なくと

も3分間は、実質的にゼロである（実質的に薬物が溶出しない）ことが好ましい。

また、本発明のマスキング粒子は、酸と塩を形成した薬物の放出のラグタイムが0.5分間以上、1分間以上、又は2分間以上であり得る。また、この薬物の放出のラグタイムは15分間以下、12分間以下、10分間以下、又は8分間以下であり得る。薬物放出のラグタイムは、実施例の項目に記載した方法で測定した値である。

また、本発明のマスキング粒子は、薬物放出速度が、1%/分以上、中でも2%/分以上、中でも5%/分以上であることが好ましい。また、薬物放出速度は、80%/分以下、70%/分以下、60%/分以下、50%/分以下、30%/分以下、又は20%/分以下であり得る。薬物放出速度は、実施例の項目に記載した方法で測定した値である。

#### [0073] 薬物溶出制御方法

本発明は、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆することにより、薬物含有粒子からの薬物の溶出又は放出を（一定時間）遅らせる方法、即ち、薬物の溶出又は放出を（一定時間）抑制する方法を包含する。この方法では、薬物含有粒子に含まれる、酸と塩を形成した薬物、炭酸塩、及びその他の成分の種類、量、比率；コーティング層の量；コーティング層に含まれる成分の種類、量、比率などを調整することにより、薬物溶出抑制時間を調整することができる。薬物含有粒子に含まれる、酸と塩を形成した薬物、炭酸塩、及びその他の成分の種類、量、比率；コーティング層の量；コーティング層に含まれる成分の種類、量、比率などは、本発明のマスキング粒子について述べた通りである。従って、本発明は、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆することにより、薬物含有粒子からの薬物の溶出又は放出を制御する方法を包含する。

#### 実施例

[0074] 以下、実施例を挙げて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら

に限定されない。

### (1) 試験方法

#### (溶出試験)

日本薬局方溶出試験法第2法に従い、溶出試験を行った。パドルの回転数を50回転/分に設定し、試験液は、pH6.8のリン酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第2液）900mLを使用した。シタグリプチンリン酸塩を124.1mg含む薬物含有粒子、マスキング粒子、又は錠剤をベッセルへ投入した。試験時間1、2、3、5、6、7、8、10、12、15、20、30分時点で各ベッセルから10mLずつサンプリングし、紫外可視吸収度測定法にて溶出率を算出した。これを3回繰り返した平均値を平均溶出率として算出した。

#### [0075] (粒度分布測定)

本発明において粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置（Malvern製）を用いて、体積基準で測定する。

#### [0076] (2) 薬物溶出の評価

##### 実施例1、2（マスキング粒子）

シタグリプチンリン酸塩を含む核粒子、結合剤と滑沢剤を含む分離層、及び炭酸水素ナトリウムを含む中間層を備えた薬物含有粒子、及びこの薬物含有粒子をコーティングしたマスキング粒子を、下記のようにして製造した。

##### [核粒子の調製]

シタグリプチンリン酸塩249.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業株式会社製；LHPC31、以下同じ）15.1g、及びヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達株式会社製；HPCL微粉、以下同じ）35.9gを攪拌混合造粒装置に投入して混合後、攪拌しながらエタノール（日本アルコール産業株式会社製、以下同じ）21g、精製水21gの混合液をスプレー噴霧した後、造粒した。その後、60（250 $\mu$ m）メッシュを通過し、140（106 $\mu$ m）メッシュに残留したものを核粒子とした。

##### [コーティング液（1）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達株式会社製；HPCSL、以下同じ）15.8gをエタノール221.6g、精製水95gの混合液に溶解させた液に、タルク（日本タルク株式会社製；マイクロエースP3、以下同じ）41.2gを加え、攪拌し、コーティング液（1）を調製した。

#### [分離層粒子の調製]

核粒子179.4gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（1）を噴霧し、分離層粒子を得た。

#### [コーティング液（2）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達株式会社製；HPCL、以下同じ）35.4gを無水エタノール707.7gに溶解させた液に、タルク70.8g及び粉碎した炭酸水素ナトリウム（AGC株式会社製、以下同じ）130.9gを加え、攪拌し、コーティング液（2）を調製した。

#### [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子207.8gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（2）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

#### [コーティング液（3）の調製]

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（Evonik Nutrition&care GmbH製；オイドラギットE、以下同じ）132gをエタノール1184gと精製水132gの混合液に溶解させ、タルク132gを加え、攪拌し、コーティング液（3）を調製した。

#### [マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子328.9gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（3）を噴霧し、マスキング層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対し、マスキング層（水不溶性高分子を含むコーティング層を「マスキング層」という。以下、同様である。）の質量が4%のものを実施例1、8%のものを実施例2とした。

実施例1、2共に、炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して1重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して29.4重量

%である。

[0077] 比較例 1

実施例 1、2と同様にして薬物含有粒子を調製し、比較例 1とした。

[0078] 実施例 1、2、比較例 1の粒子の組成を表 1に示す。

[表1]

(単位：mg)

	成分	比較例 1	実施例 1	実施例 2
核粒子	シタグリプチンリン酸塩	124.1	124.1	124.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.9	17.9	17.9
分離層	タルク	34.3	34.3	34.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	13.2	13.2	13.2
中間層	炭酸水素ナトリウム	124.1	124.1	124.1
	タルク	67.1	67.1	67.1
	ヒドロキシプロピルセルロース	33.5	33.5	33.5
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコホポリマー-E	0	8.4	16.9
	タルク	0	8.4	16.9
合計		421.7	438.5	455.5

[0079] (評価結果)

実施例 1、2、比較例 1について、溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図 1に示す。

比較例 1では、発泡により薬物放出は速やかであったが、水不溶性高分子を含むコーティング層がないため、薬物放出のラグタイムがなかった。一方、実施例 1、2では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果 2.9～5.3分間のラグタイムと、7.5～13.4%/分の速やかな薬物放出が両立された。

[0080] 薬物放出のラグタイムは、pH 6.8での溶出試験において、薬物が 1%放出されるまでの時間であり、1%を跨ぐ 2点の測定時点から算出した。

薬物放出速度は、pH 6.8での溶出試験において、溶出率 30%を跨ぐ 2点の測定時点から算出した。

[0081] 実施例 3 (マスキング粒子)

[核粒子の調製]

実施例 1 と同様の方法にて核粒子を得た。

[分離層粒子の調製]

実施例 1 と同様の方法にて分離層粒子を得た。

[コーティング液（４）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース20.1gを無水エタノール402.7gに溶解させた液に、タルク40.3g及び粉碎した炭酸水素ナトリウム74.5gを加え、攪拌し、コーティング液（４）を調製した。

[薬物含有粒子の調製]

分離層粒子157.6gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（４）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

[マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子248.6gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（３）を噴霧し、マスキング層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は10%とした。

炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して0.75重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して25.5重量%である。

[0082] 比較例 2

実施例 3 と同様にして薬物含有粒子を調製し、比較例 2 とした。

[0083] 実施例 3、比較例 2 の粒子の組成を表 2 に示す。

[表2]

(単位：mg)

	成分	比較例 2	実施例 3
核粒子	シタグリプチンリン酸塩	124.1	124.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.9	17.9
分離層	タルク	34.3	34.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	13.2	13.2
中間層	炭酸水素ナトリウム	93.1	93.1
	タルク	50.3	50.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	25.2	25.2
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコホリマー E	0	18.3
	タルク	0	18.3
合計		365.6	402.1

## [0084] (評価結果)

実施例 3、比較例 2 について、溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図 2 に示す。

比較例 2 では、発泡により薬物放出は速やかであったが、水不溶性高分子を含むコーティング層がないため、薬物放出のラグタイムがなかった。一方、実施例 3 では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果 6.0 分間のラグタイムと、10.3% / 分の速やかな薬物放出が両立された。

[0085] 実施例 4 ~ 6 (マスキング粒子)

## [核粒子の調製]

実施例 1 と同様の方法にて核粒子を得た。

## [分離層粒子の調製]

実施例 1 と同様の方法にて分離層粒子を得た。

## [コーティング液 (5) の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース 14.4g を無水エタノール 288.6g に溶解させた液に、タルク 28.8g 及び粉碎した炭酸水素ナトリウム 53.4g を加え、攪拌し、コーティング液 (5) を調製した。

## [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子169.4gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（5）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

## [マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子222.3gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（3）を噴霧し、マスキング層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対し、マスキング層の質量が8%のものを実施例4、14%のものを実施例5、18%のものを実施例6とした。

実施例4～6の何れも、炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して0.5重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して20.1重量%である。

## [0086] 比較例3

実施例4～6と同様にして薬物含有粒子を調製し、比較例3とした。

[0087] 実施例4～6、比較例3の粒子の組成を表3に示す。

[表3]

(単位：mg)

	成分	比較例3	実施例4	実施例5	実施例6
核粒子	シタグリプチンリン酸塩	124.1	124.1	124.1	124.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.9	17.9	17.9	17.9
分離層	タルク	34.3	34.3	34.3	34.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	13.2	13.2	13.2	13.2
中間層	炭酸水素ナトリウム	62.1	62.1	62.1	62.1
	タルク	33.5	33.5	33.5	33.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	16.8	16.8	16.8	16.8
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコホモリマー-E	0	12.4	21.7	27.8
	タルク	0	12.4	21.7	27.8
合計		309.4	334.2	352.8	365.0

## [0088] (評価結果)

実施例4～6、比較例3について、溶出試験を行った。シタグリプチンリ



ン酸塩の溶出率の推移を図3に示す。

比較例3では、発泡により薬物放出は速やかであったが、水不溶性高分子を含むコーティング層がないため、薬物放出のラグタイムがなかった。一方、実施例4～6では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果3.6～8.4分間のラグタイムと、8.3～20.5%/分の速やかな薬物放出が両立された。

#### [0089] 実施例7、8（マスキング粒子）

##### [核粒子の調製]

実施例1と同様の方法にて核粒子を得た。

##### [分離層粒子の調製]

実施例1と同様の方法にて分離層粒子を得た。

##### [コーティング液（6）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース8.4gを無水エタノール167.7gに溶解させた液に、タルク16.8gおよび粉碎した炭酸水素ナトリウム31gを加え、攪拌し、コーティング液（6）を調製した。

##### [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子197gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（6）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

##### [マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子215.2gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（3）を噴霧し、マスキング層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対し、マスキング層の質量が20%のものを実施例7、24%のものを実施例8とした。

実施例7、8とも、炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して0.25重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して12.2重

量%である。

[0090] 比較例 4

実施例 7、8 と同様にして薬物含有粒子を調製し、比較例 4 とした。

[0091] 実施例 7、8、比較例 4 の粒子の組成を表 4 に示す。

[表4]

(単位：m g)

	成分	比較例 4	実施例 7	実施例 8
核粒子	シタグリブ チンリン酸塩	124.1	124.1	124.1
	低置換度ヒト <sup>®</sup> ロキシフ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	7.5	7.5	7.5
	ヒト <sup>®</sup> ロキシフ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	17.9	17.9	17.9
分離層	タルク	34.3	34.3	34.3
	ヒト <sup>®</sup> ロキシフ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	13.2	13.2	13.2
中間層	炭酸水素ナトリウム	31.0	31.0	31.0
	タルク	16.8	16.8	16.8
	ヒト <sup>®</sup> ロキシフ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	8.4	8.4	8.4
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコホ <sup>®</sup> リマー E	0	25.3	30.4
	タルク	0	25.3	30.4
合計		253.2	303.8	314.0

[0092] (評価結果)

実施例 7、8、比較例 4 について、溶出試験を行った。シタグリブチンリン酸塩の溶出率の推移を図 4 に示す。

比較例 4 では、発泡により薬物放出は速やかであったが、水不溶性高分子を含むコーティング層がないため、薬物放出のラグタイムがなかった。一方、実施例 7、8 では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果 3.3～4.0 分間のラグタイムと、11.4～15.1 %/分の速やかな薬物放出が両立された。

[0093] 実施例 9 (マスキング粒子)

[核粒子の調製]

実施例 1 と同様の方法にて核粒子を得た。

[分離層粒子の調製]

実施例 1 と同様の方法にて分離層粒子を得た。

[コーティング液（7）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース2.0gを無水エタノール41gに溶解させた液に、タルク4.1g及び粉碎した炭酸水素ナトリウム7.6gを加え、攪拌し、コーティング液（7）を調製した。

[薬物含有粒子の調製]

分離層粒子192.5gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（7）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

[マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子175.2gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（3）を噴霧し、マスキング層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は36%とした。

炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して0.06重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して3.7重量%である。

[0094] 比較例 5

実施例 9 と同様にして薬物含有粒子を調製し、比較例 5 とした。

[0095] 実施例 9、比較例 5 の粒子の組成を表 5 に示す。

[表5]

(単位：mg)

	成分	比較例 5	実施例 9
核粒子	シタグリプチンリン酸塩	124.1	124.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.9	17.9
分離層	タルク	34.3	34.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	13.2	13.2
中間層	炭酸水素ナトリウム	7.8	7.8
	タルク	4.2	4.2
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.1	2.1
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E	0	38.0
	タルク	0	38.0
合計		211.1	287.0

## [0096] (評価結果)

実施例 9、比較例 5 について、溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図 5 に示す。

比較例 5 では、発泡により薬物放出は速やかであったが、水不溶性高分子を含むコーティング層がないため、薬物放出のラグタイムがなかった。一方、実施例 9 では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果 5.0 分間のラグタイムと、7.9 %/分の速やかな薬物放出が両立された。

[0097] 実施例 10 (口腔内崩壊錠)

## [速崩壊性顆粒の調製]

D-マンニトール660g、エチルセルロース20g、軽質無水ケイ酸10g、トウモロコシデンプン200g、クロスポビドン90g、及び精製水900gを流動層造粒機（パウレック社；MP-01、以下同じ）を用いて造粒し、速崩壊性顆粒を調製した。

## [錠剤の調製]

実施例 6 のマスキング粒子365.03mg、速崩壊性粒子365.03mg、軽質無水ケイ酸7.73mg、アスパルテーム30mgを混合後、さらにステアリン酸マグネシウム5.82mgを加えて混合した後、単発式打錠機（市橋精機社；HANDTAB-200、以下同じ）に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚が6.07mmの錠剤を得た。

[0098] 実施例 10 の口腔内崩壊錠剤、実施例 6 のマスキング粒子（比較例 3 の薬物含有粒子に対して18重量%のマスキング層を被覆した粒子）、及び比較例 3 の薬物含有粒子について、溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図 6 に示す。

実施例 10 の錠剤のラグタイムは 3.9 分であり、実施例 6 のマスキング粒子のラグタイム 8.4 分より短かったが、口中での薬物溶出を十分に抑制できる程度であった。また、実施例 10 の錠剤の薬物放出速度は 9.8 %/分で、実施例 6 のマスキング粒子の薬物放出速度 8.3 %/分と同程度であ

り、また、溶出試験開始30分後には薬物のほぼ100%が溶出した。

本発明のマスクング粒子は錠剤製造に用いることができ、得られる錠剤は、口中での薬物放出が抑制されていると共に、その後は速やかに薬物が放出されるものとなることが分かる。

[0099] 実施例10の口腔内崩壊錠剤の組成を表6に示す。

[表6]

(単位：mg)

		成分	実施例10
錠剤	マスクング粒子	実施例6のマスクング粒子	365.0
	後末	速崩壊性顆粒	365.0
		軽質無水ケイ酸	7.7
		アスパルテーム	30.0
		ステアリン酸マグネシウム	5.8
合計		773.5	

[0100] 実施例11 (マスクング粒子)

[核粒子の調製]

シタグリプチンリン酸塩249.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース15.1g、及びヒドロキシプロピルセルロース35.9gを攪拌混合造粒装置に投入して混合後、攪拌しながらエタノール21g、精製水21gの混合液をスプレー噴霧した後、造粒した。その後、30(500 $\mu$ m)メッシュを通過し、200(75 $\mu$ m)メッシュに残留したものを1バッチとし、2バッチ製造後混合して核粒子とした。

[コーティング液(8)の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース98.0gをエタノール1960gに溶解させた液に、タルク254.5gを加え、攪拌し、コーティング液(8)を調製した。

[分離層粒子の調製]

核粒子493.4gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液(8)を噴霧し、分離層粒子を得た。

#### [コーティング液（9）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース27.5gを無水エタノール550.7gに溶解させた液に、タルク55.1g及び粉碎した炭酸水素ナトリウム102.2gを加え、攪拌し、コーティング液（9）を調製した。

#### [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子837.5gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（9）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

#### [コーティング液（10）の調製]

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE91.9gをエタノール826.8g、精製水91.9gの混合液に溶解させ、タルク91.9gを加え、攪拌し、コーティング液（10）を調製した。

#### [マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子1015gを流動層造粒コーティング装置(フロイント産業；FL-LA B0、以下同じ)に投入し、コーティング液（10）を噴霧し、マスキング粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は17.8%とした。

炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して0.24重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して9.7重量%である。

[0101] 実施例11のマスキング粒子の組成を表7に示す。

[表7]

(単位：mg)

	成分	実施例 11
核粒子	シタグリブチリン酸塩	124.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.9
分離層	タルク	75.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	29.0
中間層	炭酸水素ナトリウム	29.7
	タルク	16.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	8.0
マスク層	アミノアルキルメタクリレートコポリマー E	27.4
	タルク	27.4

## [0102] 実施例 1 2 (口腔内崩壊錠)

## [速崩壊性顆粒の調製]

D-マンニトール795g、エチルセルロース24g、軽質無水ケイ酸12g、トウモロコシデンプン241g、クロスポビドン108g、精製水1084gを流動層造粒機を用いて造粒し、速崩壊性顆粒を調製した。

## [錠剤の調製]

実施例 1 1 のマスク粒子362.3mg、速崩壊性粒子365mg、軽質無水ケイ酸7.6mg、アスパルテーム30mgを混合後、さらにステアリン酸マグネシウム3.1mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機（菊水製作所；VIRG0512SS2AZ、以下同じ）に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚6.1mmの錠剤を得た。

[0103] 実施例 1 2 の口腔内崩壊錠剤の組成を表 8 に示す。

[表8]

(単位：mg)

		成分	実施例 12
錠剤	マスク粒子	実施例 11 のマスク粒子	362.3
	後末	速崩壊性顆粒	365.0
		軽質無水ケイ酸	7.6
		アスパルテーム	30.0
		ステアリン酸マグネシウム	3.1
		合計	768.0

[0104] (評価結果)

実施例 1 2 の口腔内崩壊錠剤、及び実施例 1 1 のマスクング粒子の薬物含有粒子について、溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図 7 に示す。

実施例 1 2 の錠剤のラグタイムは 3. 8 分であり、実施例 1 1 のマスクング粒子のラグタイム 10. 2 分より短かったが、口中での薬物溶出を十分に抑制できる程度であった。また、実施例 1 2 の錠剤の薬物放出速度は 13. 6 %/分で、実施例 1 1 のマスクング粒子の薬物放出速度 11. 5 %/分と同程度であり、また、溶出試験開始 20 分後には薬物のほぼ 100 % が溶出した。

本発明のマスクング粒子は錠剤製造に用いることができ、得られる錠剤は、口中での薬物放出が抑制されていると共に、その後は速やかに薬物が放出されるものとなることが分かる。

#### [0105] 実施例 1 3 (マスクング粒子)

##### [核粒子の調製]

実施例 1 1 と同様にして核粒子を得た。

##### [分離層粒子の調製]

実施例 1 1 と同様にして分離層粒子を得た。

##### [コーティング液 (1 1) の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース 55. 0g を無水エタノール 1101g に溶解させた液に、タルク 110. 1g および粉碎した炭酸水素ナトリウム 204. 4g を加え、攪拌し、コーティング液 (1 1) を調製した。

##### [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子 837. 5g を転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液 (1 1) を噴霧し、薬物含有粒子を得た。



[コーティング液（12）の調製]

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE204.5gをエタノール1841g、精製水204.5gの混合液に溶解させ、タルク204.5gを加え、攪拌し、コーティング液（12）を調製した。

[マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子794.6gを流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液（12）を噴霧し、マスキング粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量を50.7%とした。

炭酸水素ナトリウムの含有量は、シタグリプチンリン酸塩1重量部に対して0.48重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して16.4重量%である。

[0106] 実施例13のマスキング粒子の組成を表9に示す。

[表9]

(単位：mg)

	成分	実施例13
核粒子	シタグリプチンリン酸塩	124.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	17.9
分離層	タルク	75.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	29.0
中間層	炭酸水素ナトリウム	59.4
	タルク	32.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	16.0
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	91.5
	タルク	91.5
合計		544.2

[0107] 実施例14（口腔内崩壊錠）

[速崩壊性顆粒の調製]

実施例12と同様にして速崩壊性顆粒を調製した。

[錠剤の調製]

実施例13のマスキング粒子544.2mg、速崩壊性粒子544.6mg、軽質無水ケイ酸11.6mg、アスパルテーム30mgを混合後、さらにステアリン酸マグネシウム

ム4.6mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚6.8mmの錠剤を得た。

[0108] 実施例14の口腔内崩壊錠剤の組成を表10に示す。

[表10]

(単位：mg)

		成分	実施例 14
錠剤	マスクing <sup>®</sup> 粒子	実施例13のマスクing <sup>®</sup> 粒子	544.2
	後末	速崩壊性顆粒	544.6
		軽質無水ケイ酸	11.6
		アスパルテーム	30.0
		ステアリン酸マグネシウム	4.6
合計		1135.0	

[0109] 実施例15～17 (マスクing<sup>®</sup>粒子)

[核粒子の調製]

ベポタスチンベシル酸塩250g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース14.7g、及びヒドロキシプロピルセルロース29.4gを攪拌混合造粒装置に投入し混合後、攪拌しながらエタノール11.8g、精製水11.8gの混合液をスプレー噴霧し造粒した。その後、60 (250 $\mu$ m) メッシュを通過し、140 (106 $\mu$ m) メッシュに残留したものを核粒子とした。

[コーティング液 (13) の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース35.3gを精製水705gに溶解させた液に、タルク91.5gを加え、攪拌し、コーティング液 (13) を調製した。

[分離層粒子の調製]

核粒子176.5gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液 (13) を噴霧し、分離層粒子を得た。

[コーティング液 (14) の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース20.9gを無水エタノール418gに溶解させた液

に、タルク41.80g及び粉碎した炭酸水素ナトリウム77.20gを加え、攪拌し、コーティング液（14）を調製した。

#### [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子202.1gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（14）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

#### [マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子205.2gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（3）を噴霧し、マスキング粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対し、マスキング層の質量が10%のものを実施例15、14%のものを実施例16、17.5%のものを実施例17とした。

実施例15～17の何れも、炭酸水素ナトリウムの含有量は、ペポタスチンベシル酸塩1重量部に対して0.77重量部であり、薬物含有粒子の全量に対して22.6重量%である。

#### [0110] 比較例6

実施例15～17と同様にして薬物含有粒子を調製し、比較例6とした。

[0111] 実施例15～17、比較例6の粒子の組成を表11に示す。

[表11]

(単位：mg)

	成分	比較例6	実施例15	実施例16	実施例17
核粒子	ペポタスチンベシル酸塩	10.0	10.0	10.0	10.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.588	0.588	0.588	0.588
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.176	1.176	1.176	1.176
分離層	タルク	6.1	6.1	6.1	6.1
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.35	2.35	2.35	2.35
中間層	炭酸水素ナトリウム	7.72	7.72	7.72	7.72
	タルク	4.18	4.18	4.18	4.18
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.09	2.09	2.09	2.09
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E	0	1.71	2.39	3.0
	タルク	0	1.71	2.39	3.0
合計		34.204	37.624	39.004	40.204

## [0112] (評価結果)

実施例 15～17、比較例 6 について、溶出試験を行った。ベポタスチンベシル酸塩の溶出率の推移を図 8 に示す。

比較例 6 では、発泡により薬物放出は速やかであったが、水不溶性高分子を含むコーティング層がないため、薬物放出のラグタイムがなかった。一方、実施例 15～17 では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果 3.1～5.2 分間のラグタイムと、6.4～15.1%/分の速やかな薬物放出が両立された。

[0113] 実施例 18 (マスキング粒子)

## [核粒子の調製]

ボノプラザンフマル酸塩 227.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 13.6g、及びヒドロキシプロピルセルロース 32.3g を攪拌混合造粒装置に投入し、攪拌しながらエタノール 27.3g、精製水 27.3g の混合液をスプレー噴霧し造粒した。その後、60 (250  $\mu$ m) メッシュを通過し、140 (106  $\mu$ m) メッシュに残留したものを核粒子とした。

## [コーティング液 (15) の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース 35.28g を無水エタノール 705.6g に溶解させた液に、タルク 90.72g を加え、攪拌し、コーティング液 (15) を調製した。

## [分離層粒子の調製]

核粒子 179.9g を転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液 (15) を噴霧し、分離層粒子を得た。

## [コーティング液 (16) の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース 7.82g を無水エタノール 156g に溶解させた液

に、タルク15.64gおよび粉碎した炭酸水素ナトリウム28.06gを加え、攪拌し、コーティング液（16）を調製した。

#### [薬物含有粒子の調製]

分離層粒子251.25gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（16）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

#### [コーティング液（17）の調製]

アミノアルキルメタクリレートコポリマーE60gをエタノール540gに溶解させた。別途、酸化チタン（フロイント産業株式会社製）7.4gと三二酸化鉄（癸巳化成株式会社製）0.2gを精製水60gに分散させ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEのエタノール溶液に加えた。さらにタルク60gを加え、攪拌し、コーティング液（17）を調製した。

#### [マスキング粒子の調製]

薬物含有粒子263.29gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（17）を噴霧し、マスキング層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は12%とした。

[0114] 実施例18のマスキング粒子の組成を表12に示す。

[表12]

(単位：mg)

	成分	実施例 18
核粒子	ボノプラザン <sup>®</sup> マル酸塩	26.72
	低置換度ヒドロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	1.6
	ヒドロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	3.8
分離層	タルク	16.2
	ヒドロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	6.3
中間層	炭酸水素ナトリウム	6.1
	タルク	3.4
	ヒドロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	1.7
マスキング層	アミノアルキルメタクリレートコポリマー E	7.0
	タルク	0.86
	三二酸化鉄	0.02
合計		73.7

[0115] 実施例 18 のマスキング粒子について溶出試験を行った。ボノプラザン<sup>®</sup>マル酸塩の溶出率の推移を図 9 に示す。実施例 18 では、水不溶性高分子を含むコーティング層によって一定時間水の浸入が防がれた後、内部に水が浸透し、発泡によって内部からの膜破壊により速やかに薬物が放出された。その結果、5.1 分間のラグタイムと、6.2% / 分の速やかな薬物放出が両立された。

[0116] 実施例 19 (口腔内崩壊錠)

[マスキング粒子の調製]

実施例 11 の薬物含有粒子 1015g を流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液 (10) を噴霧し、マスキング粒子を得た。薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は 13.9% とした。

[錠剤の調製]

上記マスキング粒子 350.1mg に実施例 12 で用いた速崩壊性粒子 365mg、軽質無水ケイ酸 7.6mg、アスパルテーム 30mg を加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム 3.1mg を加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mm の杵を用いて打錠し、錠厚 5.85mm の錠剤を得た。

[0117] 実施例 20 (口腔内崩壊錠)

[マスキング粒子の調製]

実施例 1 1 の薬物含有粒子1015gを流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液（10）を噴霧し、マスキング粒子を得た。薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は17.8%とした。

[錠剤の調製]

上記マスキング粒子362.3mgに実施例 1 2 で用いた速崩壊性粒子365mg、軽質無水ケイ酸7.6mg、アスパルテーム30mgを加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム3.1mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚6.03mmの錠剤を得た。

[0118] 実施例 2 1（口腔内崩壊錠）

[マスキング粒子の調製]

実施例 1 1 の薬物含有粒子1015gを流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液（10）を噴霧し、マスキング粒子を得た。薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量は21.8%とした。

[錠剤の調製]

上記マスキング粒子374.5mgに実施例 1 2 で用いた速崩壊性粒子365mg、軽質無水ケイ酸7.6mg、アスパルテーム30mgを加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム3.1mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚6.18mmの錠剤を得た。

[0119] 実施例 2 2（口腔内崩壊錠）

[コーティング液（18）の調製]

ヒドロキシプロピルセルロース27.5gを無水エタノール550.7gに溶解させた液に、タルク55.1gおよび粉碎した炭酸ナトリウム102.2gを加え、攪拌し、コーティング液（18）を調製した。

[薬物含有粒子の調製]

実施例 1 1 の分離層粒子837.5gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（18）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

[マスキング粒子の調製]

得られた薬物含有粒子1015gを流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液（10）を噴霧し、マスクング粒子を得た。薬物含有粒子の質量に対するマスクング層の質量は13.9%とした。

[錠剤の調製]

上記マスクング粒子350.1mgに実施例12で用いた速崩壊性粒子365mg、軽質無水ケイ酸7.6mg、アスパルテーム30mgを加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム3.1mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚5.85mmの錠剤を得た。

[0120] 実施例23（口腔内崩壊錠）

[マスクング粒子の調製]

実施例22の薬物含有粒子1015gを流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液（10）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。薬物含有粒子の質量に対するマスクング層の質量は17.8%とした。

[錠剤の調製]

上記マスクング粒子362.3mgに実施例12で用いた速崩壊性粒子365mg、軽質無水ケイ酸7.6mg、アスパルテーム30mgを加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム3.1mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚6.01mmの錠剤を得た。

[0121] 実施例24（口腔内崩壊錠）

[マスクング粒子の調製]

実施例22の薬物含有粒子1015gを流動層造粒コーティング装置に投入し、コーティング液（10）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。薬物含有粒子の質量に対するマスクング層の質量は21.8%とした。

[錠剤の調製]

上記マスクング粒子374.5mgに実施例12で用いた速崩壊性粒子365mg、軽質無水ケイ酸7.6mg、アスパルテーム30mgを加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム3.1mgを加えて混合した後、ロータリー式打錠機に投入し、12mmの杵を用いて打錠し、錠厚6.18mmの錠剤を得た。



[0122] 実施例 19～24 の口腔内崩壊錠の組成を表 13 に示す。

[表13]

(単位：mg)

			実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24	
マスキング 粒子	核粒子	シタグリブチンリン酸塩	124.1	124.1	124.1	124.1	124.1	124.1	
		低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	
		ヒドロキシプロピルセルロース	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	
	分離層	タルク	75.3	75.3	75.3	75.3	75.3	75.3	
		ヒドロキシプロピルセルロース	29	29	29	29	29	29	
		中間層	炭酸水素ナトリウム	29.7	29.7	29.7	0	0	0
	マスキング 層	炭酸ナトリウム	炭酸ナトリウム	0	0	0	29.7	29.7	29.7
			タルク	16	16	16	16	16	16
		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	8	8	8	8	8	8
			アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E	21.3	27.4	33.5	21.3	27.4	33.5
タルク		タルク	21.3	27.4	33.5	21.3	27.4	33.5	
		小計	350.1	362.3	374.5	350.1	362.3	374.5	
錠剤	後末	速崩壊性顆粒	365	365	365	365	365	365	
		軽質無水ケイ酸	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	
		アスハルテーム	30	30	30	30	30	30	
		ステアリン酸マグネシウム	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	
	小計	405.7	405.7	405.7	405.7	405.7	405.7		
合計	755.8	768	780.2	755.8	768	780.2			

[0123] 実施例 19～24 の口腔内崩壊錠について溶出試験を行った。シタグリブチンリン酸塩の溶出率の推移を図 10 に示す。

図 10 (A) に示されるように、炭酸塩として炭酸水素ナトリウムを用いた実施例 19～21 の錠剤は、それぞれ 1.7 分間、2.8 分間、4.3 分間のラグタイムと、それぞれ 17.0%/分、10.0%/分、6.3%/分の速やかな薬物放出を両立していた。

一方、図 10 (B) に示されるように、炭酸塩として炭酸ナトリウムを用いた実施例 22～24 の錠剤は、ラグタイムはそれぞれ 2.5 分間、4.1 分間、6.1 分間と十分であったが、薬物放出速度がそれぞれ 4.3%/分、3.7%/分、1.9%/分と遅く、試験開始 30 分後でも 100% の溶出は達成できなかった。

[0124] また、炭酸塩の違いによる時限式溶出マスキング性能を比較するため、ラグタイムと薬物放出速度の積 (LT\*DRR) を、実施例 19～21 と実施例 22～24 とで比較した。結果を表 14 と図 11 に示す。図 11 の横軸は薬物含有粒子の質量に対するマスキング層の質量の割合であり、縦軸はラグタイムと薬物放出速度の積 (LT\*DRR) である。

時限式マスキング粒子及びそれを含む医薬組成物は、ラグタイムが長く、薬物放出速度も速いことが望ましいため、 $LT * DRR$ の値が大きいほど性能が優れる。

[表14]

	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
ラグタイム(LT)(分間)	1.7	2.8	4.3	2.5	4.1	6.1
薬物放出速度(DRR)(%/分)	17.0	10.0	6.3	4.3	3.7	1.9
$LT * DRR$	28.9	28.0	27.1	10.8	15.2	11.6

表14と図11に示すように、いずれのマスキング量においても実施例19～21は実施例22～24より $LT * DRR$ が大きいことから、本発明のマスキング粒子及びそれを含む医薬組成物に用いる炭酸塩は、炭酸ナトリウムより炭酸水素ナトリウムの方が優れることが分かる。なお、実施例22～24の口腔内崩壊錠は、口腔内崩壊錠として実用できる範囲のラグタイムと薬物放出速度を示した。

[0125] 次に、実施例20と実施例23の口腔内崩壊錠を加湿条件下(25℃、75%RH)で2週間保存し、保存前後で溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図12に示す。また、ラグタイム、薬物放出速度、及び $LT * DRR$ を表15に示す。

[表15]

	実施例20		実施例23	
	保存前	保存後	保存前	保存後
ラグタイム(LT)(分間)	2.8	4.2	4.1	2.8
薬物放出速度(DRR)(%/分)	10.0	9.3	3.7	2.5
$LT * DRR$	28.0	39.1	15.2	7.0

炭酸塩として炭酸水素ナトリウムを用いた実施例20の口腔内崩壊錠は、加湿条件下で保存することにより、ラグタイムは延長し、薬物放出速度に大きな変化はなく、従って、ラグタイムと薬物放出速度の積( $LT * DRR$ )は上昇した

一方、炭酸塩として炭酸ナトリウムを用いた実施例23の口腔内崩壊錠は

、加湿条件下で保存することにより、ラグタイムは短縮し、薬物放出速度は低下し、従って、ラグタイムと薬物放出速度の積（ $LT * DRR$ ）は低下した。但し、実施例23の口腔内崩壊錠の保存による $LT * DRR$ の低下は、現実の使用において許容できる範囲であった。

炭酸塩として炭酸水素ナトリウムを用いる方が、保存安定性が良好であることが分かった。

[0126] (3) 特許文献1のマスクング粒子からの薬物の溶出の評価

核粒子にシタグリプチンリン酸塩を配合し、中間層に、炭酸水素ナトリウムではなく、特許文献1（特許第4277904号）の実施例4で使用している塩析型不溶化促進剤であるクエン酸三ナトリウム二水和物と、塩析不溶化物質であるヒプロメロースを配合したマスクング粒子を以下のようにして製造した。

[0127] 参考例2、3

[核粒子の調製]

シタグリプチンリン酸塩249.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース15.1g、及びヒドロキシプロピルセルロース35.9gを攪拌混合造粒装置に投入して混合後、攪拌しながらエタノール21g、精製水21gの混合液をスプレー噴霧した後、造粒した。60（250 $\mu$ m）メッシュを通過し、140（106 $\mu$ m）メッシュに残留したものを核粒子とした。

[分離層粒子の調製]

核粒子179.4gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（1）を噴霧し、分離層粒子を得た。

[コーティング液（19）の調製]

ヒプロメロース（信越化学工業株式会社製；TC5E、以下同じ）9.7gを精製水400.6gに溶解させた液に、タルク17.1gおよび粉碎したクエン酸三ナトリウム二水和物（富士フィルム和光純薬株式会社製、以下同じ）27.1gを加え、攪拌

し、コーティング液（19）を調製した。

[薬物含有粒子の調製]

分離層粒子200gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（19）を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

[マス킹粒子の調製]

薬物含有粒子221.3gを転動流動コーティング装置に投入し、コーティング液（3）を噴霧し、マス킹層粒子を得た。

薬物含有粒子の質量に対し、マス킹層の質量が5%のものを参考例2、10%のものを参考例3とした。

[0128] 参考例1

参考例2、3と同様にして薬物含有粒子を調製し、参考例1とした。

[0129] 参考例1～3のマス킹粒子の組成を表16に示す。

[表16]

(単位：mg)

	成分	参考例1	参考例2	参考例3
核粒子	シタグリプチンリン酸塩	124.1	124.1	124.1
	低置換度ヒト <sup>®</sup> ロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	7.5	7.5	7.5
	ヒト <sup>®</sup> ロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	17.9	17.9	17.9
分離層	タルク	34.3	34.3	34.3
	ヒト <sup>®</sup> ロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	13.2	13.2	13.2
中間層	クエン酸三ナトリウム二水和物	26.7	26.7	26.7
	タルク	16.8	16.8	16.8
	ヒト <sup>®</sup> ロキシ <sup>®</sup> ロビ <sup>®</sup> ルセルロース	9.6	9.6	9.6
マス킹層	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	0	6.3	12.5
	タルク	0	6.3	12.5
合計		250.1	262.7	275.1

[0130] (評価結果)

参考例1～3について、溶出試験を行った。シタグリプチンリン酸塩の溶出率の推移を図13に示す。

参考例1はラグタイムが無く、速やかに薬物が放出された。また、参考例

2及び3のラグタイムは、それぞれ1.2分及び1.7分と短かった。また、薬物の放出速度は、それぞれ1.2%/分及び0.5%/分と遅く、溶出試験開始30分後にも、それぞれ50%及び32.6%しか溶出しなかった。

この結果から特許文献1（特許第4277904号）が教える溶出制御機構では、薬物の口中での苦味は抑制できても、薬物の溶出が不十分であり、消化管から十分に薬物を吸収できないと考えられる。

### 産業上の利用可能性

[0131] 本発明のマスキング粒子は、服用後に口中では酸と塩を形成した薬物が放出されず、不快な味を有する薬物を含む場合もその味を感じ難いと共に、口腔内や咽頭部からのこの薬物の吸収が抑えられる。また、嚥下後は、速やかにこの薬物が放出されるため、消化管内でこの薬物が十分に吸収される。また、酸と塩を形成した薬物の放出抑制時間を任意、かつ正確に制御できるため、この薬物の種類や剤型に応じて適切な製剤とすることができる。

## 請求の範囲

- [請求項1] 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆したマスキング粒子。
- [請求項2] 炭酸塩が、1種以上の水溶性炭酸塩である、請求項1に記載のマスキング粒子。
- [請求項3] 炭酸塩を、薬物含有粒子の全量に対して0.1～50重量%含む、請求項1又は2に記載のマスキング粒子。
- [請求項4] 炭酸塩を、酸と塩を形成した薬物の1重量部に対して0.001～10重量部含む、請求項1～3の何れかに記載のマスキング粒子。
- [請求項5] コーティング層の含有量が、薬物含有粒子1重量部に対して、0.01～1重量部である、請求項1～4の何れかに記載のマスキング粒子。
- [請求項6] 薬物含有粒子が、酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む均一粒子である、請求項1～5の何れかに記載のマスキング粒子。
- [請求項7] 薬物含有粒子が、酸と塩を形成した薬物を含む部分と、炭酸塩を含む部分を別に備えるものである、請求項1～5の何れかに記載のマスキング粒子。
- [請求項8] 薬物含有粒子が、核粒子とその外側にある中間層を含み、酸と塩を形成した薬物が核粒子に含まれ炭酸塩が中間層に含まれるか、又は炭酸塩が核粒子に含まれ酸と塩を形成した薬物が中間層に含まれる、請求項7に記載のマスキング粒子。
- [請求項9] 薬物含有粒子の核粒子と中間層との間に分離層を備える、請求項8に記載のマスキング粒子。
- [請求項10] 核粒子が崩壊剤を含む、請求項8又は9に記載のマスキング粒子。
- [請求項11] 中間層、又は中間層と分離層が、結合剤、及び／又は流動化剤ないしは滑沢剤を含む、請求項8～10の何れかに記載のマスキング粒子。
- [請求項12] 請求項1～11の何れかに記載のマスキング粒子を含んでなる、錠

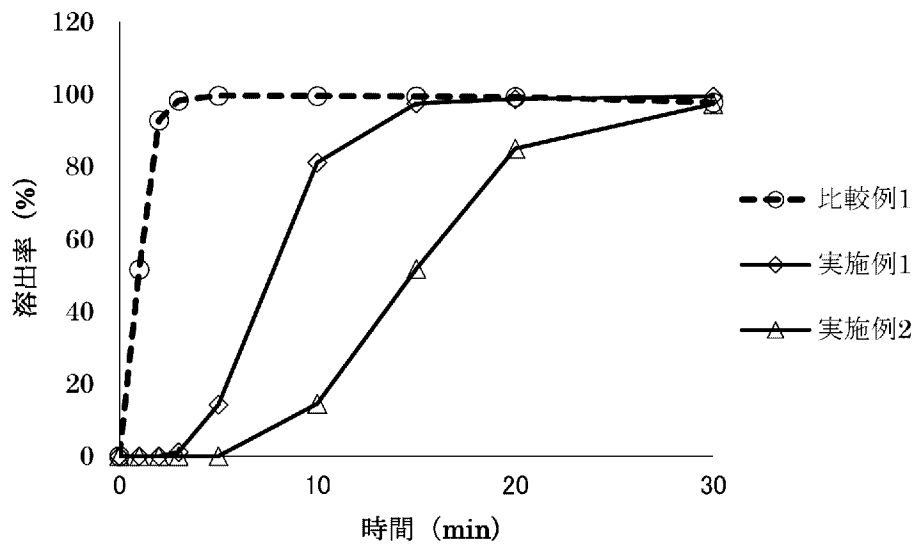
剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、又は散剤。

[請求項13] 請求項1～11の何れかに記載のマスキング粒子を含んでなる、口腔内崩壊錠。

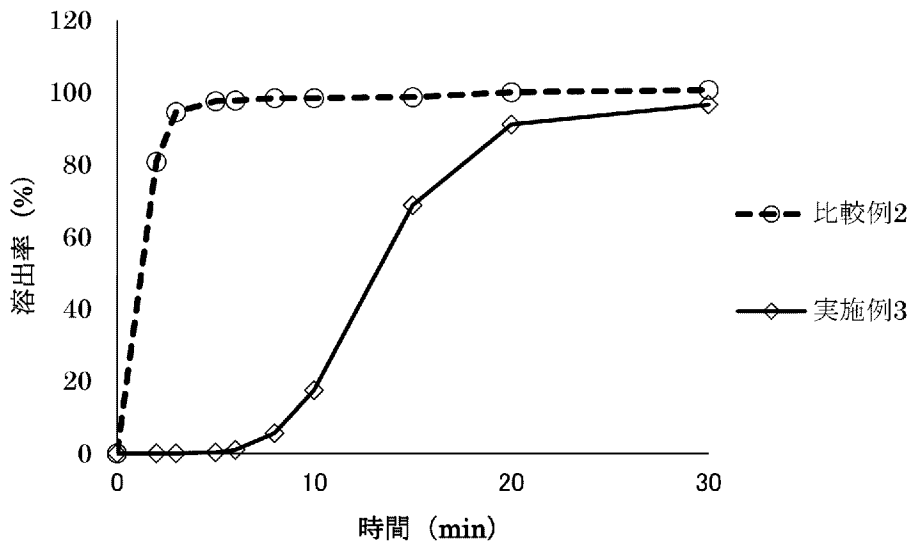
[請求項14] 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆する工程を含むマスキング粒子の製造方法。

[請求項15] 酸と塩を形成した薬物及び炭酸塩を含む薬物含有粒子を、水不溶性高分子を含むコーティング層で被覆することにより、薬物含有粒子からのこの薬物の溶出又は放出を制御する方法。

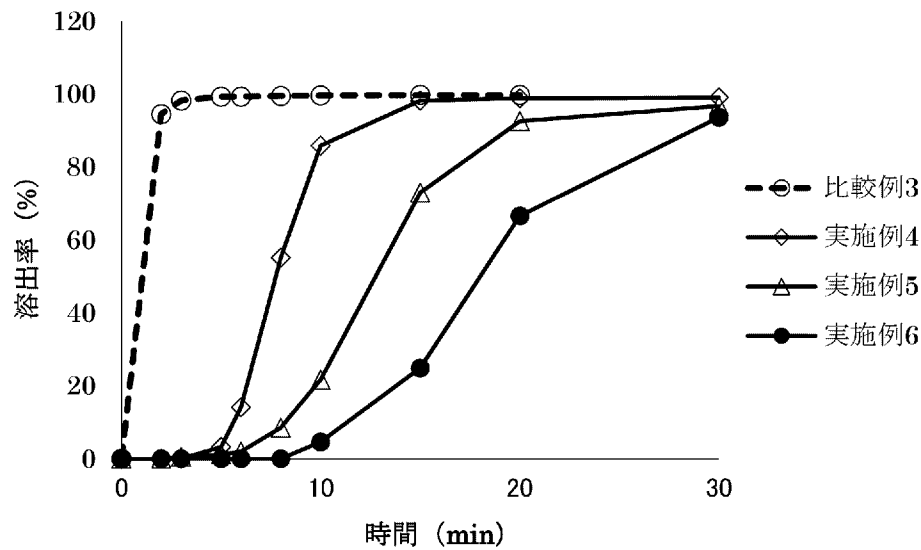
[図1]



[図2]

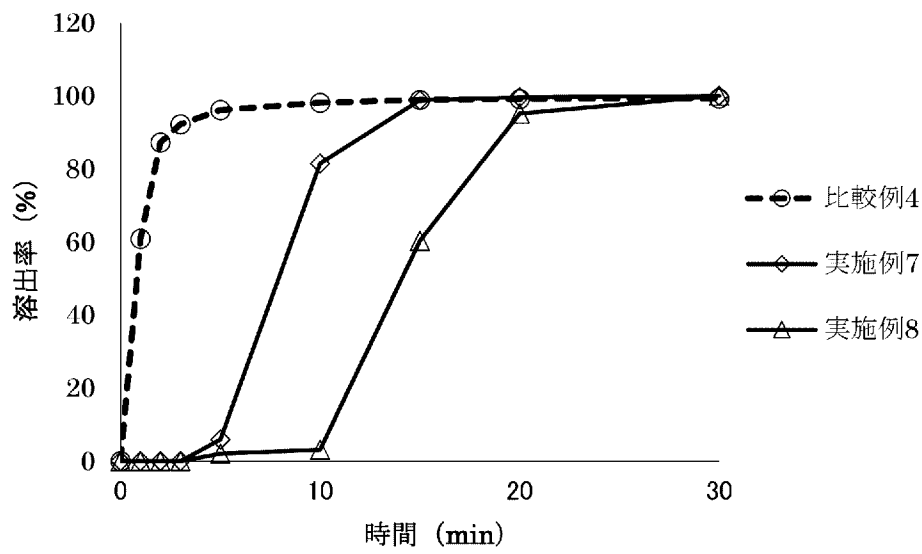


[図3]

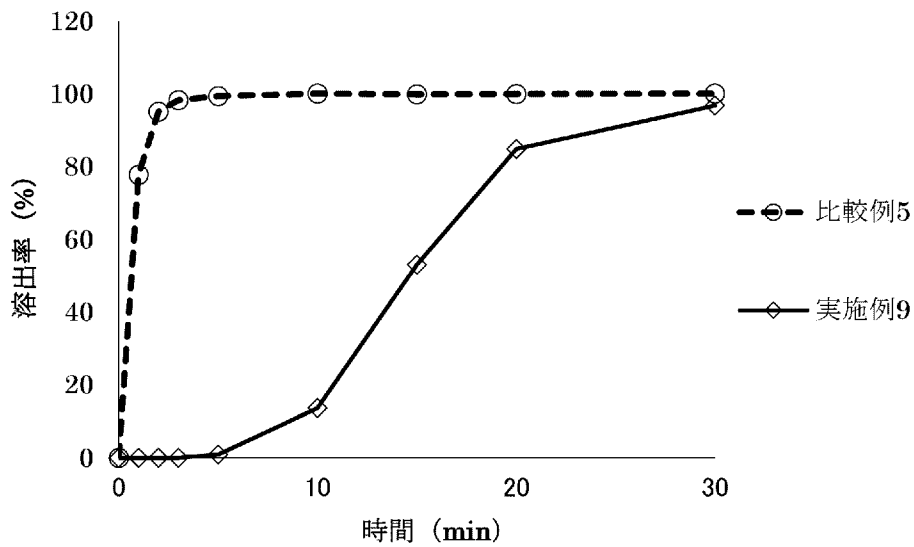




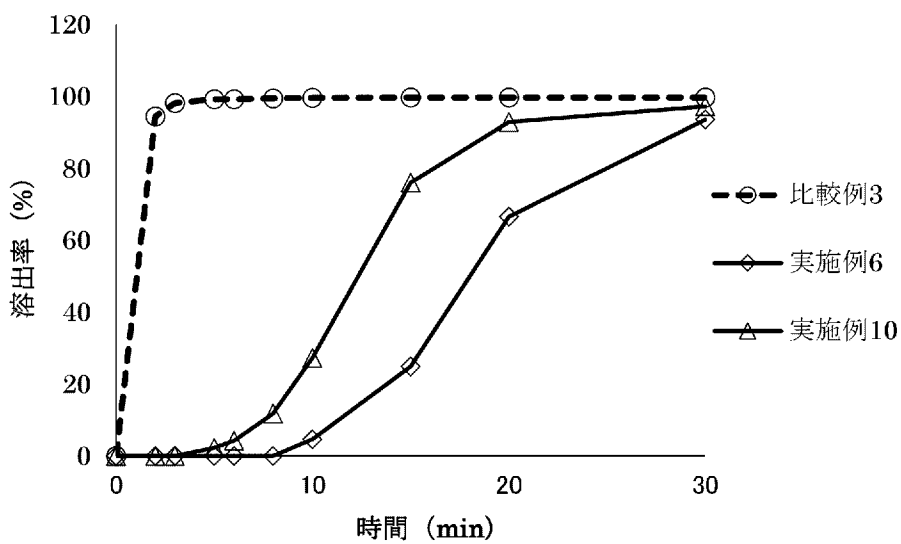
[図4]



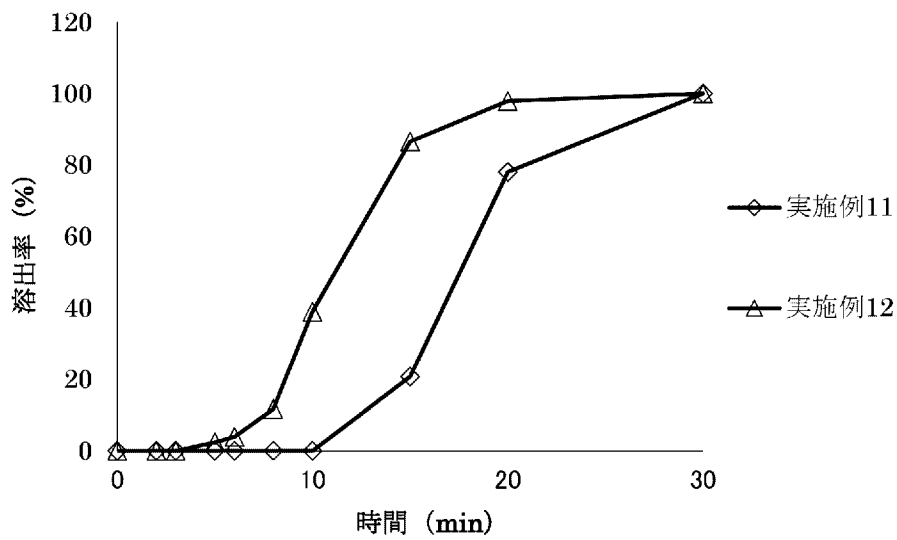
[図5]



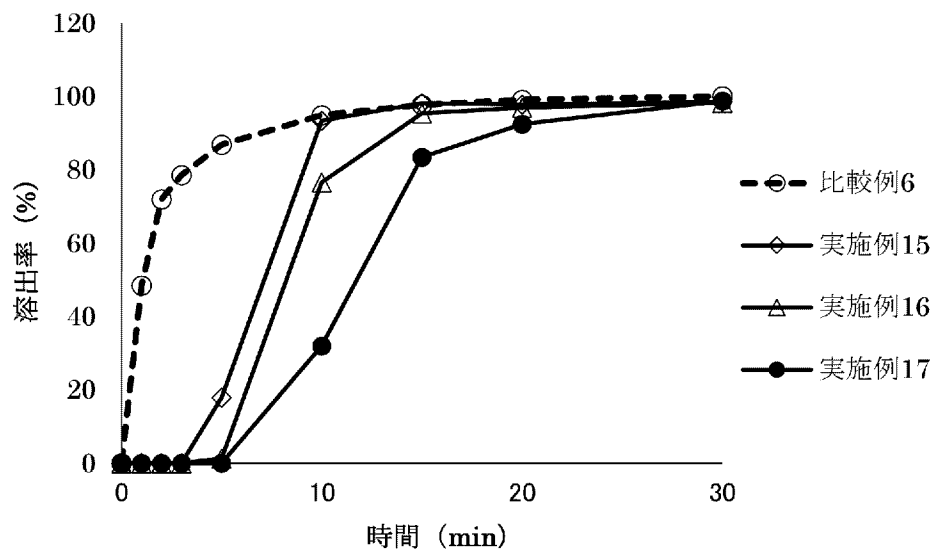
[図6]



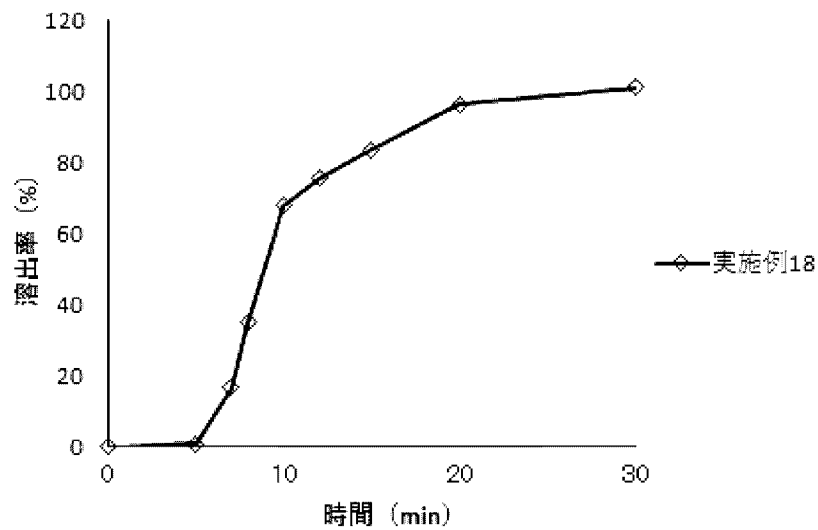
[図7]



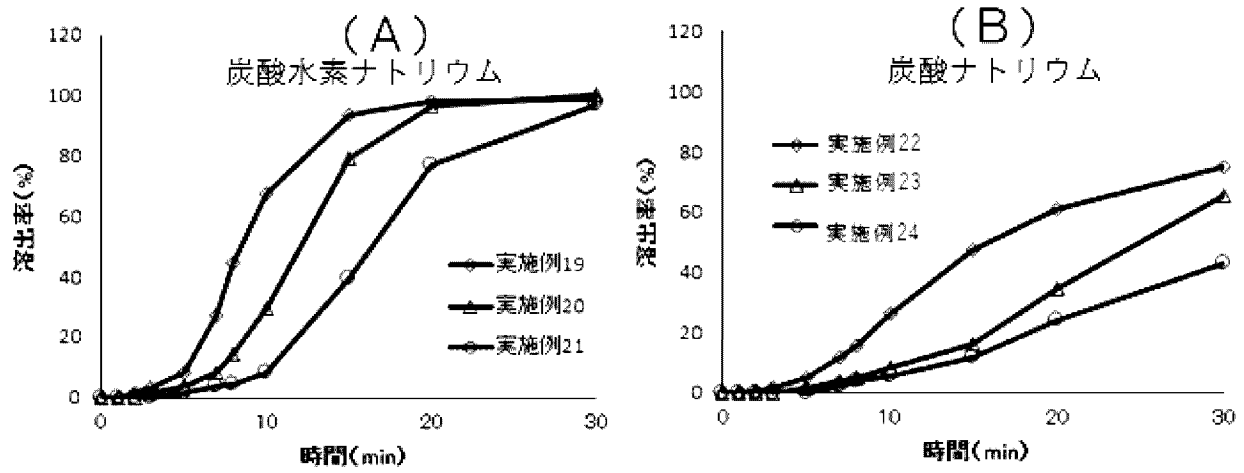
[図8]



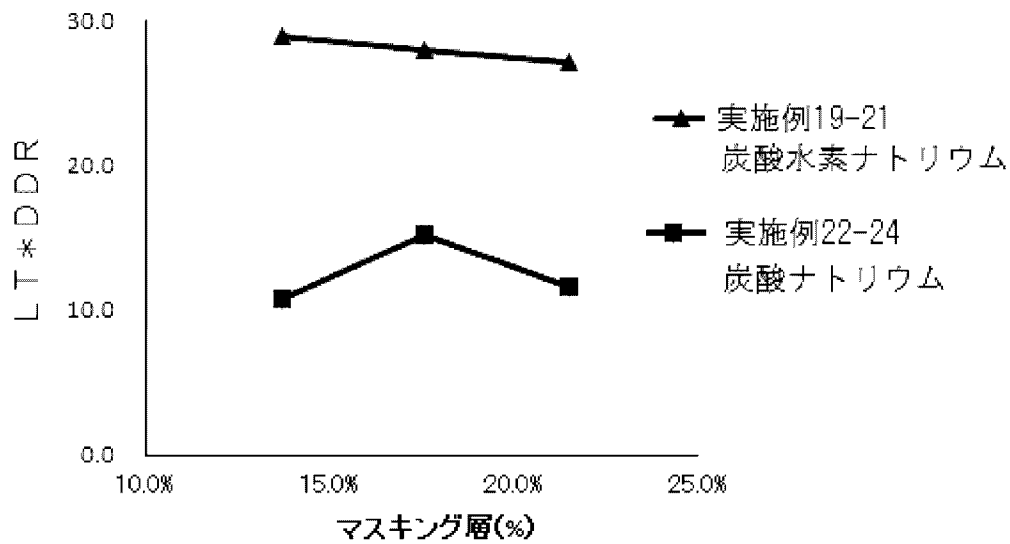
[図9]



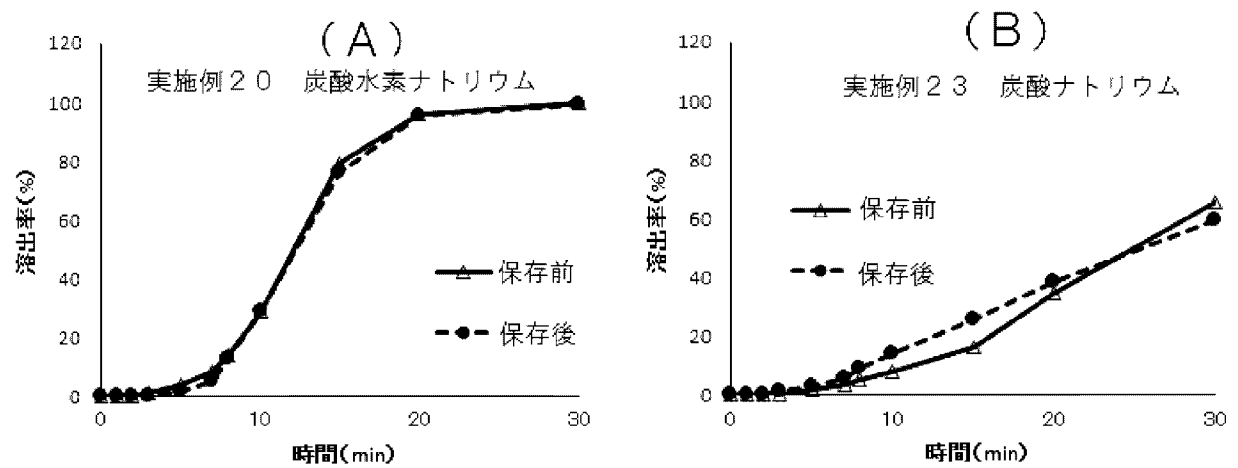
[図10]



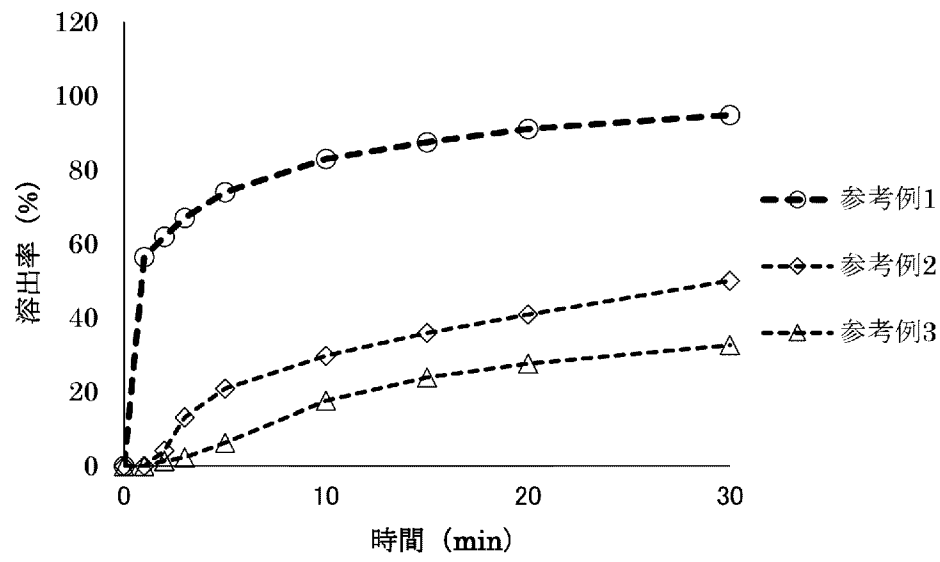
[図11]



[図12]



[図13]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/JP2021/044592**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 9/14</b>(2006.01)i; <b>A61K 9/16</b>(2006.01)i; <b>A61K 9/28</b>(2006.01)i; <b>A61K 9/48</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/519</b>(2006.01)i;  <b>A61K 47/02</b>(2006.01)i; <b>A61P 3/10</b>(2006.01)i; <b>A61P 43/00</b>(2006.01)i  FI: A61K9/14; A61K9/28; A61K9/48; A61K9/16; A61K47/02; A61K31/519; A61P3/10; A61P43/00 111</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K9/14; A61K9/16; A61K9/28; A61K9/48; A61K31/519; A61K47/02; A61P3/10; A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/105045 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 10 November 2005 (2005-11-10) examples 9, 11-13, examples 1, 2, paragraphs [0004], [0020], [0047]	1-5, 7-15
X	WO 2017/217494 A1 (TOWA YAKUHHIN KK) 21 December 2017 (2017-12-21) example 2	1-2, 5-6, 12-15
P, X	WO 2020/255837 A1 (TOWA YAKUHHIN KK) 24 December 2020 (2020-12-24) example 45	1-5, 7-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>18 January 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>01 February 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2021/044592</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2005/105045 A1	10 November 2005	US 2005/0287211 A1 working examples 9, 11-13, test examples 1, 2, paragraphs [0006], [0066], [0095] EP 1787640 A1	
WO 2017/217494 A1	21 December 2017	US 2019/0125666 A1 example 2 EP 3449912 A1	
WO 2020/255837 A1	24 December 2020	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 9/28(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i;                  A61K 31/519(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i                  FI: A61K9/14; A61K9/28; A61K9/48; A61K9/16; A61K47/02; A61K31/519; A61P3/10; A61P43/00 111</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K9/14; A61K9/16; A61K9/28; A61K9/48; A61K31/519; A61K47/02; A61P3/10; A61P43/00</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2022年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2022年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2022年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2022年				
日本国実用新案公報	1922 - 1996年													
日本国公開実用新案公報	1971 - 2022年													
日本国実用新案登録公報	1996 - 2022年													
日本国登録実用新案公報	1994 - 2022年													
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005/105045 A1 (アステラス製薬株式会社) 10.11.2005 (2005 - 11 - 10) 実施例 9, 11 - 13, 試験例 1 - 2, 段落 0004, 0020, 0047</td> <td>1-5, 7-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017/217494 A1 (東和薬品株式会社) 21.12.2017 (2017 - 12 - 21) 実施例 2</td> <td>1-2, 5-6, 12-15</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2020/255837 A1 (東和薬品株式会社) 24.12.2020 (2020 - 12 - 24) 実施例 4 5</td> <td>1-5, 7-15</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求項の番号	X	WO 2005/105045 A1 (アステラス製薬株式会社) 10.11.2005 (2005 - 11 - 10) 実施例 9, 11 - 13, 試験例 1 - 2, 段落 0004, 0020, 0047	1-5, 7-15	X	WO 2017/217494 A1 (東和薬品株式会社) 21.12.2017 (2017 - 12 - 21) 実施例 2	1-2, 5-6, 12-15	P, X	WO 2020/255837 A1 (東和薬品株式会社) 24.12.2020 (2020 - 12 - 24) 実施例 4 5	1-5, 7-15
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 請求項の番号												
X	WO 2005/105045 A1 (アステラス製薬株式会社) 10.11.2005 (2005 - 11 - 10) 実施例 9, 11 - 13, 試験例 1 - 2, 段落 0004, 0020, 0047	1-5, 7-15												
X	WO 2017/217494 A1 (東和薬品株式会社) 21.12.2017 (2017 - 12 - 21) 実施例 2	1-2, 5-6, 12-15												
P, X	WO 2020/255837 A1 (東和薬品株式会社) 24.12.2020 (2020 - 12 - 24) 実施例 4 5	1-5, 7-15												
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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													
“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	“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													
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献													
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献														
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>18.01.2022</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>01.02.2022</p>													
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>参鍋 祐子 4C 6112</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>													

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2021/044592

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2005/105045	A1	10.11.2005	US	2005/0287211	A1	
				WORKING EXAMPLES 9, 11-13, TEST EXAMPLES 1-2, [0006], [0066], [0095]			
				EP	1787640	A1	
WO	2017/217494	A1	21.12.2017	US	2019/0125666	A1	
				Example 2			
				EP	3449912	A1	
WO	2020/255837	A1	24.12.2020	(ファミリーなし)			