

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5044398号  
(P5044398)

(45) 発行日 平成24年10月10日 (2012.10.10)

(24) 登録日 平成24年7月20日 (2012.7.20)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/536</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/536</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/10</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>

請求項の数 11 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-520212 (P2007-520212)  
 (86) (22) 出願日 平成18年6月9日 (2006.6.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/312078  
 (87) 国際公開番号 W02006/132440  
 (87) 国際公開日 平成18年12月14日 (2006.12.14)  
 審査請求日 平成21年4月15日 (2009.4.15)  
 (31) 優先権主張番号 特願2005-170172 (P2005-170172)  
 (32) 優先日 平成17年6月9日 (2005.6.9)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934  
 武田薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
 (74) 代理人 100080791  
 弁理士 高島 一  
 (72) 発明者 吉成 友宏  
 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番  
 85号 武田薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 海老澤 豊  
 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番  
 85号 武田薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 鈴木 浩史  
 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番  
 85号 武田薬品工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の1)～3)の特徴を有する固形製剤。

1) 2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンズオキサジン - 4 - オンまたはその塩、糖アルコール類、ならびに結晶セルロースを含む。

2) 糖アルコール類 / 結晶セルロースの重量比が2を超える。

3) 結晶セルロースの含量が5重量%以上である。

【請求項2】

2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンズオキサジン - 4 - オンまたはその塩の平均粒子径が1～100 μmである請求項1記載の固形製剤。

【請求項3】

糖アルコール類がマンニトールである請求項1記載の固形製剤。

【請求項4】

2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンズオキサジン - 4 - オンまたはその塩の含量が5～60重量%である請求項1記載の固形製剤。

【請求項5】

糖アルコール類の含量が30～75重量%である請求項1記載の固形製剤。

【請求項6】

結晶セルロースの含量が5～15重量%である請求項1記載の固形製剤。

【請求項7】

10

20

糖アルコール類 / 結晶セルロースの重量比が 3 ~ 9 である請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 8】

錠剤である請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 9】

37 の水中での崩壊時間が 30 分以内である請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 10】

2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンズオキサジン - 4 - オンまたはその塩、糖アルコール類、ならびに結晶セルロースを含む混合物を造粒することを含む、請求項 1 記載の固形製剤の製造方法。

【請求項 11】

前記造粒が流動層造粒機を用いて行われる、請求項 10 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、固形製剤に関する。より詳細には、本発明は、水難溶性低融点物質の製造中および保存中の安定性に優れ、かつ経口投与後の製剤の崩壊特性および水難溶性低融点物質の放出特性に優れた固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

活性成分として水難溶性低融点物質を配合してなる医薬品などの固形製剤は、製造中および保存中に、凝集、溶融、融着などの不適当な特性を有する。従って、このような不適当な特性を克服するための様々な製剤方法が検討されてきた。

例えば、水難溶性低融点物質であるシクランデレートを加熱溶融し、微細末の合成ケイ酸アルミニウム又は（及び）二酸化ケイ素の薬効を奏しない量を加えることを特徴とする固形製剤の製造方法が報告されている（特公昭 51 - 16491 号公報参照）。

【発明の開示】

【0003】

しかし、上記公知技術では大量の吸着剤および賦形剤を使用するので、水難溶性低融点物質を多量に含有する固形製剤を得ることは困難であった。

本発明者らは、この問題を克服するための製剤組成を種々研究した結果、水難溶性低融点物質を多量に配合した場合でも、製造中および保存中において、凝集、溶融、融着などを起こさず安定性に優れ、かつ、経口投与後の消化管内で、迅速に水を引き込み、膨潤、崩壊して、速やかに水難溶性低融点物質を放出できる固形製剤を見出し、本発明の固形製剤を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下の [1] ~ [17] に関する。

[1] 以下の 1) ~ 3) の特徴を有する固形製剤。

1) 水難溶性低融点物質、糖類、ならびに結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれるセルロース類を含む。

2) 糖類 / セルロース類の重量比が 2 を超える。

3) セルロース類の含量が 5 重量 % 以上である。

[2] 水難溶性低融点物質の 37 での水に対する溶解度が 10 mg / L 以下である上記 [1] の固形製剤。

[3] 水難溶性低融点物質の融点が 10 ~ 100 である上記 [1] の固形製剤。

[4] 水難溶性低融点物質の平均粒子径が 1 ~ 100 μm である上記 [1] の固形製剤。

[5] 水難溶性低融点物質がリパーゼ阻害剤である上記 [1] の固形製剤。

[6] リパーゼ阻害剤が 2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンズオキサジン - 4 - オンまたはその塩である上記 [5] の固形製剤。

[7] 糖類が糖アルコール類である上記 [1] の固形製剤。

[8] 糖アルコール類がマンニトールである上記 [7] の固形製剤。

[9] セルロース類が結晶セルロースである上記 [1] の固形製剤。

10

20

30

40

50

- [ 1 0 ] 水難溶性低融点物質の含量が 5 ~ 6 0 重量%である上記 [ 1 ] の固形製剤。  
[ 1 1 ] 糖類の含量が 3 0 ~ 7 5 重量%である上記 [ 1 ] 記載の固形製剤。  
[ 1 2 ] セルロース類の含量が 5 ~ 1 5 重量%である上記 [ 1 ] 記載の固形製剤。  
[ 1 3 ] 糖類 / セルロース類の重量比が 3 ~ 9 である上記 [ 1 ] 記載の固形製剤。  
[ 1 4 ] 錠剤である上記 [ 1 ] の固形製剤。  
[ 1 5 ] 3 7 の水中での崩壊時間が 3 0 分以内である上記 [ 1 ] の固形製剤。  
[ 1 6 ] 水難溶性低融点物質、糖類、ならびに結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシ  
プロピルセルロースから選ばれるセルロース類を含む混合物を造粒することを含む、上記  
[ 1 ] の固形製剤の製造方法。  
[ 1 7 ] 前記造粒が流動層造粒機を用いて行われる、上記 [ 1 6 ] の方法。

10

【発明の効果】

本発明の固形製剤では、製造中および保存中に通常観察される、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などが抑制されている。したがって、本発明の固形製剤は、経口投与後の崩壊特性および水難溶性低融点物質の放出特性に優れている。

また、本発明の固形製剤は、水難溶性低融点物質を多量に含んでいても、製造中および保存中の安定性に優れ、かつ経口投与後の崩壊特性および水難溶性低融点物質の放出特性に優れている。

本発明の製造方法は、水難溶性低融点物質の融点以下となる温度条件下で行うことができるため、水難溶性低融点物質を加熱溶融する必要がない。したがって、本発明の製造方法は、水難溶性低融点物質を分解させることなく、固形製剤を製造するための簡便な製造方法として極めて有用である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 4 】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明の固形製剤は、以下の 1 ) ~ 3 ) を特徴とする。

1 ) 水難溶性低融点物質、糖類、ならびに結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれるセルロース類を含む。

2 ) 糖類 / セルロース類の重量比が 2 を超える。

3 ) セルロース類の含量が 5 重量%以上である。

本発明の固形製剤に用いる水難溶性低融点物質の水難溶性とは、水に溶解しにくい性質を示す。本発明では、例えば、水難溶性低融点物質の 3 7 での水に対する溶解度が通常 1 0 m g / L 以下、好ましくは 1 m g / L 以下、より好ましくは 0 . 5 m g / L 以下である。

30

ここでいう溶解度は、次のように求める。まず、精製水 ( 5 m l ) に水難溶性低融点物質を過剰量添加する。得られる混合液を、3 7 の恒温槽に 3 0 分静置後、ポルテックスミキサーで攪拌する。この静置および攪拌の操作をさらに 3 回繰り返し、得られた懸濁液を、シリンジフィルター ( 日本ポール社製、商品名 : アクロディスク L C 2 5 、 P V D F 、孔径 0 . 2 μ m ) で濾過する。このようにして得られた濾液中の水難溶性低融点物質の濃度 ( m g / L ) を溶解度とする。

また、水難溶性低融点物質の低融点とは、通常 1 0 ~ 1 0 0 、好ましくは 2 0 ~ 9 0 、より好ましくは 3 0 ~ 9 0 の範囲内にある融点を意味する。融点は、例えば、日本薬局方に既定される融点測定方法により測定することができる。

40

上記水難溶性低融点物質の平均粒子径は、通常 1 μ m ~ 1 0 0 μ m 、好ましくは 1 μ m ~ 7 0 μ m 、より好ましくは 1 μ m ~ 6 0 μ m 、特に好ましくは 1 0 μ m ~ 5 0 μ m である。本明細書中、平均粒子径とは、乾式レーザー回折計 ( H E L O S , S y m p a t e c G m b H ) を用いて測定した累積 5 0 % 粒径値 ( X 5 0 ) である。

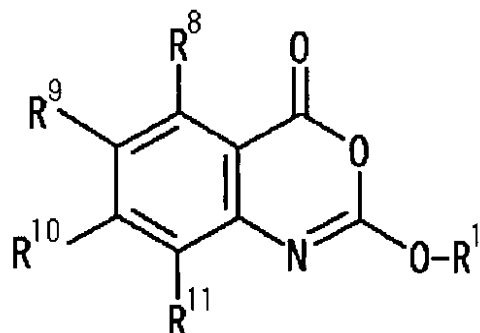
上記水難溶性低融点物質の固形製剤中の含量は、通常 5 重量% ~ 6 0 重量%、好ましくは 5 重量% ~ 5 5 重量%、より好ましくは 5 重量% ~ 5 0 重量%である。

上記水難溶性低融点物質としては、例えば、リパーゼ阻害剤、消炎鎮痛剤 ( 例、イブプロフェン、ケトプロフェン ) 、電子伝達系補酵素剤 ( 例、コエンザイム Q 1 0 、イデベノ

50

ン)などが挙げられるが、好ましくはリパーゼ阻害剤である。

リパーゼ阻害剤としては、例えばオルリスタット、米国特許第6624161号明細書に記載された下式化合物が挙げられる。



10

[ 式中、 $R^1$  は分岐または非分岐状  $C_{10-20}$  アルキル (該  $C_{10-20}$  アルキルは1または2個の酸素原子でインタラプト (interrupt) されていてよく、また、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シアノ、ニトロ、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、OHおよびハロゲン原子から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてよい。 $R^3$  および  $R^4$  は、互いに独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキルを示す。) を、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $S(O)R^5$  またはハロ  $C_{1-10}$  アルキルを、 $R^5$  および  $R^6$  は、互いに独立して、水素原子または  $C_{1-10}$  アルキルを示す。]

20

上記化合物のなかでも、2-ヘキサデシルオキシ-6-メチル-4H-3,1-ベンズオキサジン-4-オン (以下、単に化合物Aという) が好ましい。

本発明の固形製剤に用いられる水難溶性低融点物質は塩であってもよく、このような塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

30

40

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

本発明の固形製剤に用いられる糖類としては、例えば、糖アルコール類 (例、マンニトール (マンニット)、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトール)、二糖類 (例、マルトース、スクロース、セルビオース、ラクトース)、単糖類 (例、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンノース、ソルボース、ラムノース、フコース)、オリゴ糖 (例、マルトトリオース、ラフィノース糖、スタキオース) などが挙げられるが、固形製剤の崩壊特性および当該固形製剤からの水難溶性低融点物質の放出特性という観点から、好ましくは糖アルコール類であり、より好ましくはマンニトールである。

50

本発明の固形製剤における糖類の含量の範囲は、通常 10 重量% ~ 75 重量%、好ましくは 20 重量% ~ 75 重量%、より好ましくは 30 重量% ~ 75 重量% である。糖類をこの範囲内で含有することにより、固形製剤への水の浸透速度が上昇し、固形製剤の崩壊特性および水難溶性低融点物質の放出特性が向上する。

本発明の固形製剤に用いられるセルロース類は、結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれるが、固形製剤からの水難溶性低融点物質の放出を速やかにするという観点から、結晶セルロースが好ましい。

また、固形製剤の成型性を向上させるという観点からも、セルロース類としては、結晶セルロースが好ましい。

ここで、固形製剤の成型性を向上させるということは、成型時に必要な圧力を減弱して、固形製剤の圧縮密度を下げても、該固形製剤が使用に耐える十分な硬度を維持しうることを意味する。

10

本発明の固形製剤において、結晶セルロースを用いることにより、該固形製剤を製造する過程で発生する、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などを防止することができる。このような防止効果は、水難溶性低融点物質の含量が高い固形製剤（例、水難溶性低融点物質の固形製剤中の含量が 20 重量% 以上である固形製剤）において顕著に得られる。

特に、水難溶性低融点物質の含量が高い固形製剤（例、水難溶性低融点物質の固形製剤中の含量が 20 重量% 以上である固形製剤）の製造時には、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などが発生する可能性が高いため、成型時に必要な圧力を減弱して、固形製剤の圧縮密度を下げ空隙率を上げて、固形製剤の十分な硬度を得ることができる本発明の固形製剤では、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などの防止効果が顕著に得られる。

20

また、本発明の固形製剤において、結晶セルロースを用いることにより、該固形製剤を保存する過程で発生する、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などを防止することができる。

特に、水難溶性低融点物質の含量が高い固形製剤（例、水難溶性低融点物質の固形製剤中の含量が 20 重量% 以上である固形製剤）の保存時には、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などが発生する可能性が高いため、このような水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などの防止効果が顕著に得られる。

本発明の製剤においては、上記糖類 / セルロース類の重量比が 2 を超え、好ましくは 2 を超え 15 までの範囲であり、より好ましくは 3 ~ 9 の範囲であり、最も好ましくは 4 ~ 7 である。糖類 / セルロース類の重量比が 15 以上であると、固形製剤への水の取り込み速度が不十分であるという理由により好ましくない。一方、上記糖類 / セルロース類の重量比が 2 以下であると、通常、固形製剤が吸湿して膨れて扱いにくくなる。通常、錠剤の厚みは打錠工程で調整するが、打錠後に膨れて錠剤の厚みが増加すると品質管理上の錠剤の厚みに制御することが困難になる問題がある。特に、フィルムコーティング工程を経る場合は、錠剤（素錠）が膨れるときに錠剤表面に凹凸ができてしまい品質上問題が生じる。また、該固形製剤自体がもろくなるため、割れ、欠けなどの品質上の問題がおこる可能性がある。特に、フィルムコーティング工程を経る場合は、工程中にわずかな錠数でも、割れ、欠けなどの品質上の問題が起こると、製造バッチ全体に悪影響する。

30

40

また、本発明の固形製剤においては、セルロース類の含量は通常 5 重量% 以上、好ましくは 5 重量% ~ 30 重量%、より好ましくは 5 重量% ~ 25 重量%、特に好ましくは 5 重量% ~ 15 重量% である。本発明の固形製剤においてセルロース類の含量が 5 重量% 未満であると、目的とする崩壊特性および放出特性を達成することができないので好ましくない。一方、本発明の固形製剤においてセルロース類の含量が 30 重量% を超えると、得られた固形製剤が膨れて扱いにくくなり、また、該固形製剤自体がもろくなるため、割れ、欠けなどの品質上の問題が起こる可能性がある。

また、本発明の固形製剤においては、水難溶性低融点物質と糖類との重量比は 1 : 50 ~ 50 : 1、好ましくは 1 : 15 ~ 10 : 1、より好ましくは 1 : 15 ~ 5 : 1 である。

本発明の固形製剤の剤形としては、例えば顆粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げ

50

られ、なかでも錠剤が好ましい。ここで、錠剤の形状は特に限定されず、円形錠剤、オーバル型錠剤、オブロン型錠剤などの錠剤の素錠およびその被覆錠剤などのいずれであってもよい。また、本発明の固形製剤は、二種類以上の顆粒を混合して成錠した群分け錠；二層錠、三層錠などの多層錠；有核錠；プレスコーティング錠などであってもよい。

また、本発明の固形製剤は、上記水難溶性低融点物質、糖類、ならびに結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれるセルロース類に加えて、固形製剤の崩壊特性および固形製剤からの水難溶性低融点物質の放出特性を損なわない範囲内で、薬学的に許容され得る担体、具体的には医薬製剤に通常用いられる賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、香料、遮光剤、可塑剤、安定化剤などの各種添加剤を含んでもよい。

10

賦形剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばカルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスリンクドインソルブルポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

結合剤としては、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、化デンプン、ゼラチン、アラビアゴム粉末、ポリビニルピロリドン、デキストリン、プルランなどが挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

20

着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄などが挙げられる。

香料としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモンフレーバー、ライムフレーバー、オレンジフレーバー、ストロベリーフレーバー、メントールなどが挙げられる。

遮光剤としては、例えば酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

可塑剤としては、例えばポリエチレングリコール（マクロゴール）、プロピレングリコール、コポリピドンなどが挙げられる。

安定化剤としては、例えばアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸などが挙げられる。

30

なお、水難溶性低融点物質としてリパーゼ阻害剤を用いる場合、本発明の固形製剤は、必要に応じて、国際公開パンフレット第00/09122号などに記載の油吸着剤（例、メチルセルロース、キサントガム）を含んでもよい。

#### [ 製造方法 ]

本発明の固形製剤は、その剤形に応じて採用される公知の方法を組み合わせることによって、製造することができる。各工程の条件は、常法に従い決定すればよい。

好ましくは、本発明の固形製剤は、水難溶性低融点物質、糖類、ならびに結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれるセルロース類を含む混合物を造粒することを含む方法（以下、本発明の製造方法と略記することがある）により製造される。造粒は通常用いられる造粒機（例、流動層造粒機、ハイスピードミキサー、ニーダー）のいずれを用いても行うことができるが、水難溶性低融点物質の変質防止という理由から、流動層造粒機を用いて造粒することが好ましい。

40

上記造粒は、造粒工程中の品温が、用いられる水難溶性低融点物質の融点以下となる温度条件下で行うことが好ましい。なお、水難溶性低融点物質と賦形剤とが共存する場合に、水難溶性低融点物質の融点が通常の融点以下に低下することがあるが、その場合は低下した融点以下に品温を制御して造粒することが好ましい。用いられる水難溶性低融点物質、糖類およびセルロース類の量は、それぞれ上述したとおりである。

上記造粒によって得られる顆粒は、50  $\mu\text{m}$  ~ 1.5 mmの粒子を50%以上（好ましくは150  $\mu\text{m}$  ~ 1.0 mmの粒子を50%以上）含む。得られた顆粒は、必要に応じて

50

、水分の除去の目的で、約 0.01 時間～72 時間、乾燥してもよい。また、得られた顆粒は必要に応じてさらに整粒してもよい。整粒には通常、パウermilなどの市販の整粒機が用いられる。整粒後の顆粒は約 50  $\mu\text{m}$ ～1.5 mmの粒子を50%以上（好ましくは150  $\mu\text{m}$ ～1.0 mmの粒子を50%以上）含む。これらに、さらにクロスカルメロスナトリウムなどの崩壊剤およびステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を加えてもよい。これらの混合には通常、タンブラー混合機などの市販の混合機が用いられる。用いられる崩壊剤および滑沢剤の含量は、それぞれ約0.1重量%～25重量%および約0.1重量%～10重量%である。

得られた顆粒は、顆粒剤としてそのまま用いてもよいが、通常、丸剤、錠剤、カプセル剤などの剤形に仕立てられる。

10

例えば錠剤の成形には、錠剤機などの市販の成形機が用いられる。錠剤に成形する際の打錠圧は、通常、約1 kN～25 kNである。円形錠剤は、通常、直径約5 mm～20 mm、厚さ約1 mm～10 mmである。オーバル型錠剤は、通常、長径約7 mm～20 mm、短径約5 mm～15 mm、厚さ約1 mm～10 mmである。オブロン型錠剤は、通常、長径約7 mm～20 mm、短径約5 mm～15 mm、厚さ約1 mm～10 mmである。

上記で得られた錠剤は、さらにフィルムコーティングなどの被覆を施して、フィルムコーティング錠などの各種被覆錠剤としてもよい。

フィルムコーティング操作には通常、パンコーティング装置などが使用される。フィルムコーティング錠としては、円形錠剤をフィルムコーティングしたものやオーバル型錠剤をフィルムコーティングしたもの、オブロン型錠剤をフィルムコーティングしたものが挙げられる。

20

上記フィルムコーティングに用いるフィルムコーティング液は、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのフィルムコーティング用高分子を、例えば水などの溶媒に溶解または懸濁することによって調製することができる。該フィルムコーティング液には、さらに、着色剤、遮光剤などを配合することが好ましい。フィルムコーティング液を噴霧する時の製品（錠剤）温度は通常約10～100にコントロールするが、約30～80にコントロールすることがより好ましく、約35～60にコントロールすることがさらに好ましい。

本発明の製造方法は、水難溶性低融点物質の融点以下となる温度条件下で行うことができるため、水難溶性低融点物質を加熱溶解する必要がない。したがって、本発明の製造方法は、水難溶性低融点物質を分解させることなく、固形製剤を製造するための簡便な製造方法として極めて有用である。

30

上記のように得られた本発明の固形製剤は、所望の崩壊特性を有する。具体的には、例えば、37℃の水中での崩壊時間が通常30分以内、好ましくは20分以内、より好ましくは10分以内である。

上記のように得られた本発明の固形製剤は、崩壊特性および経口投与後の水難溶性低融点物質の放出特性に優れている。

特に、化合物Aのようなリパーゼ阻害剤は、抗肥満作用を有する一方で毒性が低く安全であるので、本発明の固形製剤が水難溶性低融点物質としてリパーゼ阻害剤を含む場合、このような固形製剤は、哺乳動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウサギ、ウシ、ブタ、ハムスター、ヒツジ、サル）に対して、例えば、肥満症、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）、高血糖症（2型糖尿病、耐糖能不全（Impaired Glucose Tolerance））、高血圧、心血管疾患、卒中、消化器疾患などの各種疾患あるいはこれら疾患の合併症（例、2型糖尿病合併肥満症、高脂血症合併肥満症、メタボリックシンドローム）の安全な予防・治療剤として使用することができる。

40

本発明の固形製剤の投与量は、水難溶性低融点物質の種類、含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例、ヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウサギ、ウシ、ブタ、ハムスター、ヒツジ、サルなどの哺乳動物）、投与目的、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば成人患者（体重：60 kg）に経口的に投与する場合、通常、1日当

50

たり約 1 mg ~ 500 mg である。

また、例えば、水難溶性低融点物質としてリパーゼ阻害剤（好ましくは化合物 A）を含む固形製剤を肥満症またはその合併症（例、2 型糖尿病合併肥満症、高脂血症合併肥満症）に罹患した成人患者（体重：60 kg）に経口的に投与する場合、1 日当たり水難溶性低融点物質として約 1 mg ~ 500 mg、好ましくは約 5 mg ~ 250 mg、さらに好ましくは約 5 mg ~ 100 mg を含む本発明の固形製剤を、1 ~ 3 回に分割投与すればよい。

本発明の固形製剤は、必要に応じて、放出特性を損なわない範囲で、水難溶性低融点物質以外の薬物を適量配合してもよいし、または他の薬物と併用して使用することもできる。

10

水難溶性低融点物質とともに本発明の固形製剤に配合し得るまたは本発明の固形製剤と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する）としては、例えば、以下のようなものが用いられる。

#### （1）糖尿病治療剤

インスリン製剤〔例、ウシ、ブタなどの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）；経口インスリン製剤〕、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ

ン（Reglixane）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）、FK-614、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、DRF-2593、エダグリタゾン（Edagliptazone）（BM-13.1258）、R-119702、WO01/38325 に記載の化合物、テサグリタザール（Tesagliptazar）、ラガグリタザール（Ragagliptazar）、ムラグリタザール（Muragliptazar）、ONO-5816、LM-4156、メタグリダセン（Metaglidasen）（MBX-102）、ナベグリタザール（Navegliptazar）（LY-519818）、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン（Balagliptazone）、T-131 またはその塩、THR-0921）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビッグアナ

イド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、GPR40 アゴニスト、GLP-1 受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1 MR 剤、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131〕、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）（LAF-237）、P93/01、TS-021、シタグリプチン フォスフェート（Sitagliptin phosphate）（MK-431）、サクサグリプチン（Saxagliptin）（BMS-477118）、E-3024、T-6666（TA-6666）、823093、825964、815541）、3 アゴニスト（例、AJ-9677）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、フォスフォチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095）、11 $\beta$ -HSD1 阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（例、WO01/25228、WO03/42204、WO98/44921、WO98/45285、W

20

30

40

50



099/22735に記載の化合物)、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)など。

#### (2) 糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、ミナルレスタット、ラニレスタット、CT-112)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT-945、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド(ALT-766)、EXO-226、ALT-711、ピリドリリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬など。

10

#### (3) 抗高脂血症剤

HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224に記載の化合物、例えば、N-[[ (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(Soysterol)、ガンマオリザノール(goryzanol))など。

20

30

#### (4) 降圧剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル、リシノプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121)、 $\alpha_1$ 遮断薬(例、塩酸ブラゾシン、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン)、 $\alpha_2$ 遮断薬(例、塩酸プロプラノロール、ピンドロール、アテノロール、塩酸セリプロロール、酒石酸メトプロロール)、 $\beta_1$ 遮断薬(例、塩酸ラベタロール、カルベジロール、塩酸ブニトロロール)クロニジンなど。

40

#### (5) 抗肥満剤

中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェブラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778);グレリン拮抗薬)、 $\beta_3$ アゴニスト(例、AJ-9677)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経

50

栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、F P L - 1 5 8 4 9)、摂食抑制薬(例、P - 5 7)など。

( 6 ) 利尿剤

キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド、メチ克蘭など。

10

( 7 ) 化学療法剤

アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5 - フルオロウラシルまたはその誘導体(例、フルツロン、ネオフルツロン))、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン)、植物由来抗癌剤(例、ピンクリスチン、ビンデシン、タキソール)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなど。

( 8 ) 免疫療法剤

微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(例、I L - 1、I L - 2、I L - 1 2))、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)など。

20

( 9 ) 抗血栓剤

ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンピン薬(例、アルガトロバン(aragatroban))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラゼ(alteplase)、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ(montepase)、パミテプラゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride))など。

30

( 1 0 ) 悪液質改善剤

プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、I G F - 1、あるいは悪液質を誘導する因子であるT N F - 、L I F、I L - 6、オンコスタチンMに対する抗体など。

( 1 1 ) 消炎剤

ステロイド剤(例、デキサメサゾン)、ヒアルロン酸ナトリウム、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、メロキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ)など。

40

( 1 2 ) その他

糖化阻害剤(例、A L T - 7 1 1)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、フロキセチン、パロキセチン、ドキセピン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、A B T - 5 9 4)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、A B T - 6 2 7)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、インドールアミン取り込み阻害薬(例、フロキセチン、パロキセチン)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、G A B A受容体作動薬

50

(例、ギャバペンチン)、GABA取り込み阻害薬(例、チアガビン)、2受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン類)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)、ドーパミン受容体拮抗薬(例、ハロペリドール)、セロトニン受容体作動薬(例、クエン酸タンドスピロン、スマトリプタン)、セロトニン受容体拮抗薬(例、塩酸シプロヘプタジン、オンダンセトロン)、セロトニン取り込み阻害薬(例、マレイン酸フルボキサミン、フロキセチン、パロキセチン)、睡眠導入剤(例、トリアゾラム、ゾルピデム)、抗コリン剤、1受容体遮断薬(例、タムスロシン)、筋弛緩薬(例、バクロフェン)、アルツハイマー病予防・治療薬(例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ)、多発性硬化症予防・治療薬(例、インターフェロン-1a)、ヒスタミンH1受容体阻害薬(例、塩酸プロメタジン)、プロトンポンプ阻害薬(例、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールまたはその塩(例、ナトリウム塩))、NK-2受容体アンタゴニスト、HIV感染症治療薬(例、サキナビル、ジドブジン、ラミブジン、ネビラピン)、慢性閉塞性肺疾患治療薬(例、サルメテロール、チオトロピウムブロミド、シロミラスト)など。

10

抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルペナクチジウム、臭化メペンゾラート、フラボキサート、ピレンセピン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピペリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩(例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ピレンセピン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジン)などが用いられ、なかでも、オキシブチニン、プロピペリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩(例、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジン)が好適である。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)なども使用することができる。

20

NK-2受容体アンタゴニストとしては、例えば、GR159897、GR149861、SR48968(sareduant)、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281などのピペリジン誘導体；RPR-106145などのペルヒドロイソインドール誘導体；SB-414240などのキノリン誘導体；ZM-253270などのピロロピリミジン誘導体；MEN11420(nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474などのプソイドペプチド誘導体；その他、GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627、またはそれらの塩などが挙げられる。

30

水難溶性低融点物質がリパーゼ阻害剤(好ましくは化合物A)である場合、併用薬物としては、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤(好ましくはピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩))、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(好ましくはボグリボース)、ビッグアナイド剤(好ましくはメトフォルミン)、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物)、HMG-CoA還元酵素阻害剤(好ましくはシンバスタチン、アトルバスタチン)などが好ましい。

40

水難溶性低融点物質と併用薬物とを配合または併用する本発明の固形製剤には、(1)水難溶性低融点物質と併用薬物とを含有する医薬組成物として単一に製剤化されたもの、(2)水難溶性低融点物質を含む医薬組成物と併用薬物とが別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。以下、これらを総称して本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、水難溶性低融点物質および併用薬物の有効成分を、別々にあるいは同時に、そのまま若しくは薬学的に許容され得る担体などと混合し、上述した本発明の固形製剤と同様の方法により製剤化することができる。

50

本発明の併用剤の一日投与量は、症状、人種、投与対象の年齢、性別、体重、投与形態、有効成分の種類などによって異なるが、副作用の問題とならない範囲であれば特に限定されない。本発明の併用剤の一日投与量は、例えば経口投与の場合、水難溶性低融点物質と併用薬物との合計投与量として、通常、哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.005 ~ 100 mg、好ましくは約 0.05 ~ 500 mg であり、更に好ましくは約 0.2 ~ 300 mg であり、これを通常 1 日 1 ~ 3 回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の固形製剤と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の固形製剤を投与してもよいし、本発明の固形製剤を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後 1 分 ~ 3 日以内、好ましくは 10 分 ~ 1 日以内、より好ましくは 15 分 ~ 1 時間以内に本発明の固形製剤を投与する方法が挙げられる。本発明の固形製剤を先に投与する場合、本発明の固形製剤を投与した後、1 分 ~ 1 日以内、好ましくは 10 分 ~ 6 時間以内、より好ましくは 15 分から 1 時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

本発明の併用剤において、併用剤全体に対する本発明の固形製剤の含有量は、併用剤の形態によって相違するが、通常、0.3 重量% ~ 65 重量%、好ましくは 0.1 重量% ~ 50 重量%、さらに好ましくは 0.5 重量% ~ 20 重量% 程度である。

#### 【実施例】

#### 【0005】

以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例および比較例において、ステアリン酸マグネシウムなどの各種添加剤としては、日本薬局方第 14 改正適合品あるいは医薬品添加物規格 2003 適合品を用いた。

また、以下の実施例および比較例において記載する錠剤の硬度（破壊硬度）は、ファルマテスト（PHARMA TEST APPARATE BAU GMBH、WHT 2ME）を用いて測定した。

#### 〔実施例 1〕

化合物 A 660.0 g（平均粒子径：20 ~ 50  $\mu$ m）、マンニトール 3196 g（メルク）、結晶セルロース 591.8 g（旭化成、商品名：セオラス、グレード PH101）および軽質無水ケイ酸 50.6 g（日本アエロジル）の混合粉末を流動層造粒機に投入し流動させながら、6%（wt./v）のヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達、HPC、グレード L）水溶液 2457 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 3911 g に対し、クロスカルメロースナトリウム（旭化成、商品名：Ac-Di-Sol）210.9 g およびステアリン酸マグネシウム 40.7 g（太平洋科学）を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000（三洋化成）、三酸化鉄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、商品名：TC-5、グレード RW）を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 145.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 29107.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 13500 錠を得た。

#### 〔実施例 2〕

化合物 A 1140.0 g（平均粒子径：20 ~ 50  $\mu$ m）、マンニトール 2187 g（メルク）、結晶セルロース 511.1 g（旭化成、商品名：セオラス、グレード PH1

01) および軽質無水ケイ酸 43.7 g (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレードL) 水溶液 2122 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 6828 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 368.2 g およびステアリン酸マグネシウム 71.06 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレードRW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1錠当たり化合物 A 60 mg、マンニトール 115.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 22500 錠を得た。

10

#### [ 実施例 3 ]

化合物 A 600.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 2910 g (メルク)、結晶セルロース 538 g (旭化成、商品名: セオラス、グレードPH101) および軽質無水ケイ酸 46 g (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレードL) 水溶液 2234 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 3700 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 199.5 g およびステアリン酸マグネシウム 38.5 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレードRW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 145.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 15000 錠を得た。

20

30

#### [ 実施例 4 ]

化合物 A 1200.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 2310 g (メルク)、結晶セルロース 538 g (旭化成、商品名: セオラス、グレードPH101) および軽質無水ケイ酸 46 g (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレードL) 水溶液 2234 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 3700 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 199.5 g およびステアリン酸マグネシウム 38.5 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレードRW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1錠当たり化合物 A 60 mg、マンニトール 115.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロ

40

50

キシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 29107.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 15000 錠を得た。

[ 実施例 5 ]

化合物 A 36.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 390.5 g (メグレ) および結晶セルロース 64.6 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、8% (wt./v) のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) 水溶液 209.9 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 190.3 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 10.3 g およびステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 15 mg、乳糖 162.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 13.9 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 600 錠を得た。

[ 実施例 6 ]

化合物 A 33.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 160.1 g (メルク)、結晶セルロース 29.6 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) および軽質無水ケイ酸 2.5 g (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 115.9 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 200.8 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 10.8 g およびステアリン酸マグネシウム 2.1 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 145.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 600 錠を得た。

[ 実施例 7 ]

化合物 A 85.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 410.8 g (メグレ) および結晶セルロース 85.0 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 549.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 450.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 25.5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.55 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の

杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄およびヒドロキシプロピルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 30 mg、乳糖 147.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 1200 錠を得た。

[ 実施例 8 ]

化合物 A 85.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 410.8 g (ロケット) および結晶セルロース 85.0 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 549.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 450.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 25.5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.55 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄 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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 147.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 1200 錠を得た。

[ 実施例 9 ]

化合物 A 85.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 410.8 g (ロケット) および結晶セルロース 85.0 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 549.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 21.18 g に対し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学、商品名: L-HPC) 1.2 g およびステアリン酸マグネシウム 0.12 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を約 1500 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 147.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 11.4 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 10 ]

化合物 A 85.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 410.8 g (ロケット) および結晶セルロース 85.0 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 549.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 21.18 g に対し、カルボキシメチルスターチナトリウム 1.2 g およびステアリン酸マグネシウム 0.12 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を約 1200 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 30 m

g、マンニトール 147.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、カルボキシメチルスターチナトリウム 11.4 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 11 ]

化合物 A 108.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 207.9 g (ロケット)、結晶セルロース 48.4 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) および軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 189.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 317.1 g に対し、  
10 クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 17.1 g およ  
びステアリン酸マグネシウム 3.3 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。  
得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の丸型の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠  
を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機中に投入し、酸化チタン、マクロゴール  
6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧  
し、1 錠当たり化合物 A 60 mg、マンニトール 115.5 mg、結晶セルロース 26.  
9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロス  
カルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキ  
シプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg  
20、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠  
、約 800 錠を得た。

[ 実施例 12 ]

化合物 A 108.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 207.9 g (ロケット)、結晶セルロース 48.4 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) および軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 189.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 317.1 g に対し、  
30 クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 17.1 g およ  
びステアリン酸マグネシウム 3.3 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。  
得られた顆粒を打錠機で直径 8.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg  
の素錠を約 1000 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 60 mg、マンニト  
ール 115.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロ  
キシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg およ  
びステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 13 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 234.8 g (メグレ) および結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 210.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.3 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の丸型の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 117.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロス  
50



カルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 600 錠を得た。

[ 実施例 14 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 230.2 g (メグレ)、結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) および軽質無水ケイ酸 4.6 g (日本アエロジル) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt./v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 210.0 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.0 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の丸型の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 115.5 mg、結晶セルロース 26.9 mg、軽質無水ケイ酸 2.3 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 6.7 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 600 錠を得た。

[ 実施例 15 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 234.8 g (メグレ) および結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、8% (wt./v) のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) 水溶液 154.2 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.0 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 225 mg の素錠を得た。得られた素錠をフィルムコーティング機に投入し、酸化チタン、マクロゴール 6000 (三洋化成)、三二酸化鉄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、商品名: TC-5、グレード RW) を精製水に溶解または分散した液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 117.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 13.9 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg、ステアリン酸マグネシウム 2.2 mg、マクロゴール 6000 1.6 mg、酸化チタン 1.0 mg および三二酸化鉄 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠、約 600 錠を得た。

[ 実施例 16 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 234.8 g (メグレ) および結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、8% (wt./v) のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) 水溶液 154.2 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.0 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末 11.2

5 g にアスコルビン酸 0.25 g を添加混合し打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 230 mg の素錠を約 1200 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 117.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910.6.7 mg、アスコルビン酸 5 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 17 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径が 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 234.8 g (メグレ) および結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、8% (w t. / v) のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) 水溶液 154.2 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.0 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末 11.25 g にアスコルビン酸ナトリウム 0.25 g を添加混合し打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 230 mg の素錠を約 1200 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 117.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910.6.7 mg、アスコルビン酸ナトリウム 5 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 18 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径が 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 234.8 g (メグレ) および結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、8% (w t. / v) のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) 水溶液 154.2 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.0 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末 11.25 g にエリソルビン酸 0.25 g を添加混合し打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 230 mg の素錠を約 1200 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 117.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910.6.7 mg、エリソルビン酸 5 mg、クロスカルメロースナトリウム 11.4 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 19 ]

化合物 A 120.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、乳糖 234.8 g (メグレ) および結晶セルロース 53.8 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) の混合粉体を流動層造粒機に投入し流動させながら、8% (w t. / v) のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学、商品名: TC-5、グレード RW) 水溶液 154.2 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 370.0 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 20.0 g およびステアリン酸マグネシウム 3.9 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末 11.25 g に 2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノール 0.25 g を添加混合し打錠用顆粒とした。得られた顆粒を打錠機で直径 8 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 230 mg の素錠を約 1200 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 60 mg、乳糖 117.8 mg、結晶セルロース 26.9 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910.6.7 mg、2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノール 5 mg、クロス

カルメロースナトリウム 11.4 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.2 mg を含有した。

[ 実施例 20 ]

化合物 A 45.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 220.5 g (メルク) および結晶セルロース 40.2 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、5% (wt. / v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 214.2 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 273.8 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 14.6 g およびステアリン酸マグネシウム 2.9 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6.5 mm の円型 R 面の杵を用いて打錠し錠剤重量 112.0 mg の素錠を約 2000 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 15 mg、マンニトール 73.5 mg、結晶セルロース 13.4 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3.4 mg、クロスカルメロースナトリウム 5.6 mg およびステアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

10

[ 実施例 21 ]

化合物 A 75.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 146.3 g (メルク) および結晶セルロース 33.5 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、5% (wt. / v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液 161.5 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を 16 メッシュの篩いでし過して整粒末とした。この整粒末 226.4 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 12 g およびステアリン酸マグネシウム 2.4 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 8 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 224.0 mg の素錠を約 1250 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 58.5 mg、結晶セルロース 13.4 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3.4 mg、クロスカルメロースナトリウム 5.6 mg およびステアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

20

[ 実施例 22 ]

化合物 A 660.0 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 3226 g (メルク) および結晶セルロース 589.6 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt. / v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液に黄色三二酸化鉄 4.4 g を懸濁した液 2490 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 3896 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-Di-Sol) 207.2 g およびステアリン酸マグネシウム 40.7 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 112.0 mg の素錠を約 2000 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 15 mg、マンニトール 73.4 mg、結晶セルロース 13.4 mg、黄色三二酸化鉄 0.1 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3.5 mg、クロスカルメロースナトリウム 5.6 mg およびステアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

30

40

[ 実施例 23 ]

化合物 A 1320 g (平均粒子径: 20 ~ 50  $\mu$ m)、マンニトール 2563 g (メルク) および結晶セルロース 589.6 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH 101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、6% (wt. / v) のヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達、HPC、グレード L) 水溶液に黄色三二酸化鉄 4.4 g を懸濁した液 2490 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 3896 g に対し、クロスカルメロースナトリウム (旭化成、商品名: Ac-D

50

i - S o l ) 2 0 7 . 2 g およびステアリン酸マグネシウム 4 0 . 7 g ( 太平洋科学 ) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6 . 5 m m の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 1 1 2 . 0 m g の素錠を約 2 0 0 0 0 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 3 0 m g 、マンニトール 5 8 . 4 m g 、結晶セルロース 1 3 . 4 m g 、黄色三二酸化鉄 0 . 1 m g 、ヒドロキシプロピルセルロース 3 . 5 m g 、クロスカルメロースナトリウム 5 . 6 m g およびステアリン酸マグネシウム 1 . 1 m g を含有した。

また、得られた素錠の硬度は、7 0 N であった。

[ 実施例 2 4 ]

化合物 A 1 3 2 0 g ( 平均粒子径 : 2 0 ~ 5 0  $\mu$  m ) 、マンニトール 2 5 6 3 g ( メルク ) および結晶セルロース 5 8 9 . 6 g ( 旭化成、商品名 : セオラス、グレード P H 1 0 1 ) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、6 % ( w t . / v ) のヒドロキシプロピルセルロース ( 日本曹達、H P C、グレード L ) 水溶液に黄色三二酸化鉄 4 . 4 g を懸濁した液 2 4 9 5 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1 . 5 m m パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この整粒末 3 8 9 6 g に対し、クロスカルメロースナトリウム ( 旭化成、商品名 : A c - D i - S o l ) 2 0 7 . 2 g およびステアリン酸マグネシウム 4 0 . 7 g ( 太平洋科学 ) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 8 . 5 m m の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 2 2 4 . 0 m g の素錠を約 1 0 0 0 0 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 6 0 m g 、マンニトール 1 1 6 . 8 m g 、結晶セルロース 2 6 . 8 m g 、黄色三二酸化鉄 0 . 2 m g 、ヒドロキシプロピルセルロース 7 . 0 m g 、クロスカルメロースナトリウム 1 1 . 2 m g およびステアリン酸マグネシウム 2 . 2 m g を含有した。

[ 実施例 2 5 ]

化合物 A 1 3 2 0 g ( 平均粒子径が 2 0 ~ 5 0  $\mu$  m ) 、マンニトール 2 5 6 3 g ( メルク ) 、および結晶セルロース 5 8 9 . 6 g ( 旭化成、商品名 : セオラス、グレード P H 1 0 1 ) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、6 % ( w t . / v ) のヒドロキシプロピルセルロース ( 日本曹達、H P C、グレード L ) 水溶液に黄色三二酸化鉄 4 . 4 g を懸濁した液 2 4 9 5 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1 . 5 m m パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末 A とした。一方、マンニトール 3 3 0 6 g ( メルク ) 、および結晶セルロース 5 0 1 . 2 g ( 旭化成、商品名 : セオラス、グレード P H 1 0 1 ) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、6 % ( w t . / v ) のヒドロキシプロピルセルロース ( 日本曹達、H P C、グレード L ) 水溶液に黄色三二酸化鉄 4 . 4 g を懸濁した液 2 1 1 7 g を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒物を、1 . 5 m m パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末 P とした。

整粒末 A 7 3 1 . 8 g に対し、整粒末 P 2 1 9 6 g を均一に混合し、クロスカルメロースナトリウム ( 旭化成、商品名 : A c - D i - S o l ) 1 5 5 . 7 g とステアリン酸マグネシウム 3 0 . 6 g ( 太平洋科学 ) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6 . 5 m m の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 1 1 2 . 0 m g の素錠を約 1 0 0 0 0 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 7 . 5 m g 、マンニトール 8 0 . 9 m g 、結晶セルロース 1 3 . 4 m g 、黄色三二酸化鉄 0 . 1 m g 、ヒドロキシプロピルセルロース 3 . 4 m g 、クロスカルメロースナトリウム 5 . 6 m g およびステアリン酸マグネシウム 1 . 1 m g を含有した。

[ 実施例 2 6 ]

実施例 2 5 の整粒末 A 1 4 6 4 g に対し、整粒末 P 1 4 6 4 g を均一に混合し、クロスカルメロースナトリウム ( 旭化成、商品名 : A c - D i - S o l ) 1 5 5 . 7 g とステアリン酸マグネシウム 3 0 . 6 g ( 太平洋科学 ) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6 . 5 m m の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 1 1 2 . 0 m g の素錠を約 1 0 0 0 0 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 1 5 . 0 m g 、マンニトール 7 3 . 4 m g 、結晶セルロース 1 3 . 4 m g 、黄色三二酸化鉄 0 . 1 m g 、ヒドロキシプロピルセルロース 3 . 4 m g 、クロスカルメロースナトリウム 5 . 6 m g およびス

テアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

[ 実施例 27 ]

化合物 A 18000 g、マンニトール 34980 g (ロケット)、および結晶セルロース 8040 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、ヒドロキシプロピルセルロース 2040 g (日本曹達、HPC、グレード L) を精製水 24 L に溶解した液に、黄色三二酸化鉄 60 g を精製水 7.86 L に懸濁した液を混合した液を、噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末 A とした。

一方、マンニトール 52980 g、および結晶セルロース 8040 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、ヒドロキシプロピルセルロース 4080 g (日本曹達、HPC、グレード L) を精製水 54.4 L に溶解した液に、黄色三二酸化鉄 120 g を精製水 9.32 L に懸濁した液を混合した液を、噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒物を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末 P とした。

整粒末 A 14990 g および整粒末 P 44970 g を均一に混合し、クロスカルメロースナトリウム (商品名: Ac-Di-Sol) 3249 g とステアリン酸マグネシウム 627 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 112.0 mg の素錠を約 55000 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 7.5 mg、マンニトール 80.8 mg、結晶セルロース 13.4 mg、黄色三二酸化鉄 0.1 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3.4 mg、クロスカルメロースナトリウム 5.7 mg およびステアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

[ 実施例 28 ]

実施例 27 で得た整粒末 A 29980 g および整粒末 P 29980 g を均一に混合し、クロスカルメロースナトリウム (商品名: Ac-Di-Sol) 3249 g とステアリン酸マグネシウム 627 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 112.0 mg の素錠を約 55000 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 15.0 mg、マンニトール 73.3 mg、結晶セルロース 13.4 mg、黄色三二酸化鉄 0.1 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3.4 mg、クロスカルメロースナトリウム 5.7 mg およびステアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

[ 実施例 29 ]

化合物 A 18000 g、マンニトール 34980 g (ロケット)、および結晶セルロース 8040 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、ヒドロキシプロピルセルロース 2040 g (日本曹達、HPC、グレード L) を精製水 24 L に溶解した液に、黄色三二酸化鉄 60 g を精製水 7.86 L に懸濁した液を混合した液を、噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5 mm パンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。得られた整粒末 55760 g に、クロスカルメロースナトリウム (商品名: Ac-Di-Sol) 3021 g とステアリン酸マグネシウム 583 g (太平洋科学) を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径 6.5 mm の隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量 112.0 mg の素錠を約 51000 錠得た。得られた素錠は、1 錠当たり化合物 A 30 mg、マンニトール 58.3 mg、結晶セルロース 13.4 mg、黄色三二酸化鉄 0.1 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3.4 mg、クロスカルメロースナトリウム 5.7 mg およびステアリン酸マグネシウム 1.1 mg を含有した。

[ 実施例 30 ]

化合物 A 18000 g、マンニトール 34980 g (ロケット)、および結晶セルロース 8040 g (旭化成、商品名: セオラス、グレード PH101) を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、ヒドロキシプロピルセルロース 4080 g (日本曹達、HPC

10

20

30

40

50

、グレードL)を精製水54Lに溶解した液に、黄色三二酸化鉄120gを精製水9.72Lに懸濁した液を混合した液を、噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を、1.5mmパンチングスクリーンを装着したパワーミルで解砕して整粒末とした。この操作を2回繰り返した。得られた整粒末111500gに、クロスカルメロースナトリウム(商品名:Ac-Di-Sol)6042gとステアリン酸マグネシウム1166g(太平洋科学)を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径8.5mmの隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量224.0mgの素錠を約51000錠得た。得られた素錠は、1錠当たり化合物A60mg、マンニトール116.6mg、結晶セルロース26.8mg、黄色三二酸化鉄0.2mg、ヒドロキシプロピルセルロース6.8mg、クロスカルメロースナトリウム11.4mgおよびステアリン酸マグネシウム2.2mgを含有した。

10

#### [実施例31]

実施例29で得られた整粒末2.104gにステアリン酸マグネシウム0.022g(太平洋科学)を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径6.5mmの隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量106.3mgの素錠を約20錠得た。得られた素錠は、1錠当たり化合物A30mg、マンニトール58.3mg、結晶セルロース13.4mg、黄色三二酸化鉄0.1mg、ヒドロキシプロピルセルロース3.4mg、ステアリン酸マグネシウム1.1mgを含有した。

また、得られた素錠の硬度は52Nであり、該素錠が十分な硬度を有することが確認された。

20

#### 比較例1

化合物A94.9g、マンニトール184.5g、および結晶セルロース9.5g(旭化成、商品名:セオラス、グレードPH101)を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、ヒドロキシプロピルセルロース10.8g(日本曹達、HPC、グレードL)を精製水204.4mLに溶解した液に、黄色三二酸化鉄0.3gを懸濁した液を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を16メッシュの篩いでし過して整粒末とした。得られた整粒末1.896gに、ステアリン酸マグネシウム0.018g(太平洋科学)を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径6.5mmの隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量95.7mgの素錠を約20錠得た。得られた素錠は、1錠当たり化合物A30mg、マンニトール58.3mg、結晶セルロース3mg、ヒドロキシプロピルセルロース3.4mg、黄色三二酸化鉄0.1mg、ステアリン酸マグネシウム0.9mgを含有した。

30

また、得られた素錠の硬度は、57Nであった。

#### 比較例2

化合物A85.5g、マンニトール102.3g、および結晶セルロース102.3g(旭化成、商品名:セオラス、グレードPH101)を混合し流動層造粒機に投入し流動させながら、ヒドロキシプロピルセルロース9.7g(日本曹達、HPC、グレードL)を精製水184mLに溶解した液に、黄色三二酸化鉄0.3gを懸濁した液を噴霧して造粒および乾燥し造粒末を得た。得られた造粒末を16メッシュの篩いでし過して整粒末とした。得られた整粒末2.106gに、ステアリン酸マグネシウム0.03g(太平洋科学)を添加混合して混合末とした。得られた混合末を打錠機で直径6.5mmの隅角平面の杵を用いて打錠し錠剤重量106.8mgの素錠を約20錠得た。得られた素錠は、1錠当たり化合物A30mg、マンニトール35.9mg、結晶セルロース35.9mg、ヒドロキシプロピルセルロース3.4mg、黄色三二酸化鉄0.1mg、ステアリン酸マグネシウム1.1mgを含有した。

40

また、得られた素錠の硬度は、60Nであった。

#### 実験例1

実施例および比較例で得られた錠剤について、第14改正日本薬局方記載の崩壊試験を行い、崩壊時間を測定した。なお、試験液としては水を使用し、補助板は使用しなかった。結果を表1に示す。表中の崩壊時間は、錠剤6個の平均値である。

50

【表 1】

表 1

サンプル	比較例 1	実施例 3 1
崩壊時間 (分)	30 以上	3.0

表 1 に示したように、糖類 / セルロース類の重量比が 19.4 で、セルロース類の含量が 3.1 重量 % である比較例 1 の錠剤の崩壊時間が 30 分以上であるのに対し、糖類 / セルロース類の重量比が 4.35 で、セルロース類の含量が 12.6 重量 % である実施例 3 1 の錠剤の崩壊時間は 3.0 分であった。すなわち、本発明の固形製剤は、短時間に崩壊しており、優れた崩壊特性を有することが示された。

10

## 実験例 2

実施例 2 3 で得られた錠剤について、一定期間保存後に、実験例 1 と同様にして、崩壊時間を測定した。

その結果、「イニシャル (保存前)」、「6 ヶ月間、40 乾燥剤入りガラス瓶密栓保存後」および「6 ヶ月間、40 で相対湿度 (RH) 75 % の環境に開栓保存後」の崩壊時間 (各錠剤 5 個の平均値) は、それぞれ 5.6 分、4.8 分、4.6 分であった。

すなわち、本発明の固形製剤は、保存前と長期保存後で同等の崩壊時間を有しており、優れた保存安定性を有することが示された。

20

## 実験例 3

実施例および比較例で得られた錠剤について、40 / 75 % RH の環境に開栓条件で 3 日間保存後の外観変化を評価した。外観変化の評価は、錠剤の厚みを厚みゲージで測定し、保存前の錠剤の厚みと比較することにより行った。結果を表 2 に示す。表中の厚みは、錠剤 5 個の平均値である。

【表 2】

表 2

サンプル	比較例 2	実施例 3 1
錠剤の厚み (イニシャル、mm)	2.78	2.74
錠剤の厚み (40℃/75%RH 保存後、mm)	2.86	2.76

30

表 2 に示したように、糖類 / セルロース類の重量比が 1 で、セルロース類の含量が 33.6 重量 % である比較例 2 の錠剤では、厚みが 0.08 mm 増加したのに対し、糖類 / セルロース類の重量比が 4.35 で、セルロース類の含量が 12.6 重量 % である実施例 3 1 の錠剤では、厚みが 0.02 mm 増加するにとどまった。また、比較例 2 の錠剤および実施例 3 1 の錠剤は、同等の硬度および厚みを有していた。

40

すなわち、本発明の固形製剤は、同等の硬度および厚みを有する対照製剤と比較して、優れた保存安定性 (吸湿による製剤の膨れの抑制) を有することが示された。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0006】

本発明の固形製剤では、製造中および保存中に通常観察される、水難溶性低融点物質の凝集、溶融、融着などが抑制されている。したがって、本発明の固形製剤は、経口投与後の崩壊特性および水難溶性低融点物質の放出特性に優れている。

50

また、本発明の固形製剤は、水難溶性低融点物質を多量に含んでいても、製造中および保存中の安定性に優れ、かつ経口投与後の崩壊特性および水難溶性低融点物質の放出特性に優れている。

本発明の製造方法は、水難溶性低融点物質の融点以下となる温度条件下で行うことができるため、水難溶性低融点物質を加熱溶解する必要がない。したがって、本発明の製造方法は、水難溶性低融点物質を分解させることなく、固形製剤を製造するための簡便な製造方法として極めて有用である。

本出願は、2005年6月9日に日本で出願された特願2005-170172を基礎としており、その内容は本明細書中に援用される。



---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>A 6 1 P</i>	<i>43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>43/00</i>	<i>1 1 1</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>3/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>3/04</i>	
<i>A 6 1 P</i>	<i>9/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>9/12</i>	
<i>A 6 1 P</i>	<i>3/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>3/10</i>	
<i>A 6 1 P</i>	<i>9/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>9/00</i>	
<i>A 6 1 P</i>	<i>1/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i>	<i>1/00</i>	

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 特開平 0 7 - 0 5 3 4 0 9 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 0 - 2 7 3 0 3 9 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 0 4 0 1 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00  
 A61K 9/00  
 A61K 47/00  
 CAPLUS(STN)