

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7640453号  
(P7640453)

(45)発行日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(24)登録日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14

請求項の数 14 (全27頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-516265(P2021-516265)	(73)特許権者	591166400 富士製薬工業株式会社 東京都千代田区三番町5番地7号
(86)(22)出願日	令和2年4月24日(2020.4.24)	(72)発明者	稲田 俊行 富山県富山市水橋中村447番地1 富士製薬工業株式会社富山研究開発センター内
(86)国際出願番号	PCT/JP2020/017710	(72)発明者	下平 隆樹 富山県富山市水橋中村447番地1 富士製薬工業株式会社富山研究開発センター内
(87)国際公開番号	WO2020/218517	(72)発明者	金山 良成 富山県富山市水橋中村447番地1 富士製薬工業株式会社富山研究開発センター内
(87)国際公開日	令和2年10月29日(2020.10.29)		
審査請求日	令和5年2月7日(2023.2.7)		
(31)優先権主張番号	特願2019-84688(P2019-84688)		
(32)優先日	平成31年4月25日(2019.4.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬製剤およびその製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤であって、前記核粒子が、薬物、第1の核粒子成分、第2の核粒子成分および不揮発性溶媒を含んでなり、

前記第1の核粒子成分は体積分布基準の50%平均粒子径(D50)が80μm - 140μmであって、針状および略柱状から選択される形状を有する少なくとも1種の結晶セルロースであり、

前記第2の核粒子成分は体積分布基準の50%平均粒子径(D50)が15μm - 120μmであって、略球状の少なくとも1種の薬学的に許容可能な添加剤であり、

前記核粒子が第1の核粒子成分と第2の核粒子成分との間に空隙を有する、前記医薬製剤。

【請求項2】

前記薬物および不揮発性溶媒が前記核粒子の空隙に保持されている、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項3】

前記第1の核粒子成分の平均アスペクト比が1.8 ~ 10.0である、請求項1または2に記載の医薬製剤。

【請求項4】

前記第2の核粒子成分の平均アスペクト比が1.0 ~ 1.7である、請求項1 ~ 3のい

ずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記第 2 の核粒子成分が、ブドウ糖、果糖、乳糖、乳糖水和物、ショ糖、白糖、精製粉末砂糖、アルギン酸アンモニウム、デンプン、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、マンニトール、ソルビトール、リン酸塩、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート類、デキストリン、デキストロース、ポリメタクリレート、パルミトステアリン酸グリセリン、イソマルト、ラクチトール、カオリン、ラクチトール、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、トレハロース、キシリトール、アルファー化デンプン、変性アルファー化デンプン、タピオカデンプン、塩化ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 6】

前記揮発性溶媒が、ポリソルベート、ビタミン類および中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群から選択される少なくとも 1 種を含んでなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記薬物の log P 値が - 2 ~ 7 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記薬物が、ホルモン剤、抗癌剤、抗菌剤および抗ウイルス剤 ( N - [ 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ピペリジニル ) フェニル ] イソニコチンチオアミドを除く ) からなる群から選択される少なくとも 1 種を含んでなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

20

【請求項 9】

前記被覆層が、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、ビニルピリジンコポリマー、アルキルビニルピリジンコポリマー、アミノセルロース誘導体、ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルアミノエチルメタクリレート - メタクリレートコポリマー、セルロースアセテート - N , N - ジ - n - ブチルヒドロキシプロピルエーテル、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、2 - メチル - 5 - ビニルピリジン - メタアクリル酸コポリマー、ポリ - 2 - ( ビニルフェニル ) グリシン、モルホリン - N - エチルアクリレート - メタアクリル酸コポリマー、シェラック、セルロースアセテートフタレート、メチルアクリレート - メタアクリル酸コポリマー、メチルメタクリレート - メタアクリル酸コポリマー、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびアミノアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

30

【請求項 10】

前記医薬製剤の体積分布基準の 50 % 粒子径 ( D 50 ) が 100 ~ 400  $\mu\text{m}$  である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

40

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬製剤を含んでなり、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、散剤および丸剤からなる群から選択される剤形を有する製剤。

【請求項 12】

核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤の製造方法であつて、

( a ) 第 1 の核粒子成分と、第 2 の核粒子成分とを混合して核粒子混合物を得る工程、

( b ) 揮発性溶媒に薬物を溶解または懸濁して混合液を得る工程、

50

(c) 工程(a)で得られた核粒子混合物と、工程(b)で得られた混合液とを接触させて第1の核粒子成分、第2の核粒子成分、薬物および不揮発性溶媒を含む核粒子を得る工程、および、

(d) 工程(c)で得られた核粒子を被覆して医薬製剤を得る工程を含み、

前記第1の核粒子成分は体積分布基準の50%平均粒子径(D50)が80 $\mu$ m - 140 $\mu$ mであって、針状および略柱状から選択される形状を有する少なくとも1種の結晶セルロースであり、

前記第2の核粒子成分は体積分布基準の50%平均粒子径(D50)が15 $\mu$ m - 120 $\mu$ mであって、略球状の少なくとも1種の薬学的に許容可能な添加剤であり、

前記核粒子が第1の核粒子成分と第2の核粒子成分との間に空隙を有する、前記製造方法。

10

【請求項13】

(e) 工程(d)で得られた医薬製剤に薬学的に許容可能な添加剤を加えて造粒して、顆粒状の製剤を得る工程をさらに含む、請求項12に記載の製造方法。

【請求項14】

(e') 工程(d)で得られた医薬製剤を、ゼラチン、または植物由来の原料からなる皮膜に封入して、カプセル状の製剤を得る工程をさらに含む、請求項12に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、先に出願された日本国における特許出願である特願2019-84688号(出願日:2019年4月25日)に基づく優先権の主張を伴うものである。この先の特許出願における全開示内容は、引用することにより本明細書の一部とされる。

20

【0002】

本発明は、医薬製剤およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0003】

従来、医薬品分野で用いられる有効成分および添加剤の中には、常温で液体状態であるため、顆粒剤、錠剤に配合する場合に必要な量を配合することが困難な成分が多数存在している。

30

【0004】

このような常温で液体状態の成分(液体成分)を含む固形製剤としては、ソフトカプセル剤が広く用いられている(例えば、特許文献1)。しかしながら、ソフトカプセル剤は、錠剤等の他の固形製剤と比較して直径が大きい場合もあるため、嚥下能力の低い小児や高齢者、嚥下能力が低下した患者等には服用しにくいという問題がある。また、ソフトカプセル剤では、その性質上、製造方法によっては液漏れしやすいというリスクがある。さらには、ソフトカプセルは柔らかく、容易に変形することから、人による目視により、または専用の検査機械を用いて変形の有無を検査しなければならない等、製造コストの面からも、錠剤等の他の固形製剤と比較して高いという問題点がある。

【0005】

一方で、液体成分を配合し得る固形製剤として、錠剤が用いられている。錠剤に液体成分を配合する場合には、一般的に、打錠前に液体成分と固体成分とを混合して、固体成分の表面に液体成分が付着した粒子を得、得られた粒子を打錠する方法がとられている。しかしながら、このような方法では、粒子中の固体成分表面に存在する液体成分が粒子同士の凝集や吸着を引き起こし、粒子の流動性が低下するため、粒子を錠剤化することが困難である。特に、ソフトカプセル剤と同程度の量の液体成分を含有する錠剤を調製しようとすると、液体成分と固体成分とを混合して得られた粒子では流動性が低く、錠剤化することが極めて困難である。従って、錠剤に配合し得る液体成分は、流動性を大きく低下させない程度の少量のみである。

40

【0006】

50

ところで、難水溶性薬物を製剤化する場合、難水溶性薬物の溶解性の低さを改善するために、難水溶性薬物と固体分散体等とを組み合わせ用いることが知られている（例えば、特許文献2）。難水溶性薬物と固体分散体とを組み合わせる方法としては、スプレードライ法や溶融法を用いることが一般的である。しかしながら、スプレードライ法は、大型の機械が必要となるという問題があり、溶融法は、薬物を溶解させるために高温の熱処理を行うため、その過程で薬物に変性・分解する可能性があるという問題がある。

【0007】

また、多量の液体成分を配合した錠剤を調製するために、シリカゲル等の多孔性物質に液体物質を吸着させる技術も知られているが（例えば、特許文献3）、そのような技術を実現するためには真空状態での処理が必要であり、そのために高額な装置が必要となるという問題がある。

10

【0008】

また、中性またはアルカリ性の樹脂中に液体成分を封入することにより、製剤の流動性の低下を抑制する方法も知られているが、樹脂を用いることにより液体成分の溶出挙動が影響を受ける可能性があり、所望の溶出挙動を得ることが困難であるという問題がある。

【0009】

また、液体の有効成分を水中油型エマルションの形態に調製し、このエマルション溶液を粉体に噴霧して付着させ、乾燥して水を除去することにより、有効成分が付着した粉体を得る方法が知られている（例えば、特許文献4）。さらに、薬物と水溶性高分子とを不活性担体に塗布し、乾燥させて粒子にする方法も知られている（例えば、特許文献5）。

20

【0010】

また、粉末状または微粒状成分と液体成分とからなる顆粒であって、流動性を向上させた顆粒も知られている（例えば、特許文献6）。

【0011】

また、薬物と可溶化物質とが組み合わせられて配合された顆粒を含む薬物製剤が知られており、可溶化物質として界面活性剤が用いられ得ること、顆粒がコーティングされ得ることが知られている（例えば、特許文献7）。しかしながら、界面活性剤は、付着性・粘着性を有し、流動性を低下させることから、錠剤等の医薬製剤の調製に用いる場合には配合量が制限されるという問題がある。

【0012】

このように、液体成分を含有する医薬製剤の開発が行われているが、液体成分を多量に含有する医薬製剤では流動性が低下することから、流動性の低下が製剤化に影響を及ぼす錠剤等の医薬製剤においては、治療上有効量の薬物を溶解させるのに十分な量の液体成分を配合することが容易にできるとは言い難かった。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【文献】特表2003-508386号公報

【文献】特表2010-526848号公報

【文献】特表2010-512142号公報

【文献】国際公開第2009/001786号公報

【文献】特表2001-511156号公報

【文献】特開昭61-185327号公報

【文献】特表2007-517062号公報

【発明の概要】

【0014】

このような状況に鑑み、治療上有効量の薬物を溶解させるのに十分な量の不揮発性溶媒、または医薬品として有用な不揮発性溶媒を含み、実際の製造に耐え得る優れた流動性を有する医薬製剤が求められている。

【0015】

40

50

本発明者らが鋭意検討した結果、特定の形状を有する核粒子成分と共に薬物を含む核粒子と、該核粒子を被覆する被覆層とを備える医薬製剤を調製したところ、医薬製剤に不揮発性溶媒および薬物を多量に含有させることができ、かつ、優れた流動性を有することを見出した。本発明は、かかる知見に基づくものである。

【 0 0 1 6 】

本発明には、以下の発明が包含される。

[ 1 ] 核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤であって、前記核粒子が、薬物、第 1 の核粒子成分、第 2 の核粒子成分および不揮発性溶媒を含んでなり、

前記第 1 の核粒子成分は、針状および略柱状から選択される形状を有する少なくとも 1 種の結晶セルロースであり、

前記第 2 の核粒子成分は、略球状の少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な添加剤である、前記医薬製剤。

[ 2 ] 前記第 1 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1 . 8 以上である、[ 1 ] に記載の医薬製剤。

[ 3 ] 前記第 1 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1 . 8 ~ 1 0 . 0 である、[ 2 ] に記載の医薬製剤。

[ 4 ] 前記第 2 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1 . 0 ~ 1 . 7 である、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 5 ] 前記第 2 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1 . 0 ~ 1 . 5 である、[ 4 ] に記載の医薬製剤。

[ 6 ] 前記第 1 の核粒子成分と第 2 の核粒子成分との平均アスペクト比の差が 0 . 5 以上である、[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 7 ] 前記第 1 の核粒子成分の体積分布基準の 5 0 % 粒子径 ( D 5 0 ) に対する前記第 2 の核粒子成分の体積分布基準の 5 0 % 粒子径 ( D 5 0 ) の比が 1 : 1 . 1 以下である、[ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 8 ] 前記第 2 の核粒子成分が、少なくとも 2 つの異なる成分からなる、[ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 9 ] 前記第 1 の核粒子成分と第 2 の核粒子成分との質量比が 1 : 1 ~ 1 : 1 0 である、[ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 1 0 ] 前記第 1 の核粒子成分および第 2 の核粒子成分の総質量と、前記不揮発性溶媒との質量比が 1 : 0 . 0 1 ~ 1 : 0 . 6 である、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 1 1 ] 前記不揮発性溶媒と前記薬物との質量比が 1 : 0 . 1 ~ 1 : 1 0 である、[ 1 ] ~ [ 1 0 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 1 2 ] 前記第 1 の核粒子成分および第 2 の核粒子成分の総質量と、前記被覆層の質量との質量比が 1 : 0 . 0 5 ~ 1 : 0 . 3 である、[ 1 ] ~ [ 1 1 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 1 3 ] 前記第 2 の核粒子成分が、糖類および無機化合物からなる群から選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な添加剤である、[ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 1 4 ] 前記第 2 の核粒子成分が、ブドウ糖、果糖、乳糖、乳糖水和物、ショ糖、白糖、圧縮等、精製粉末砂糖、アルギン酸アンモニウム、デンプン、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、マンニトール、ソルビトール、リン酸塩、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート類、デキストリン、デキストロース、ポリメタクリレート、パルミトステアリン酸グリセリン、イソマルト、ラクチトール、カオリン、ラクチトール、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、トレハロース、キシリトール、アルファー化デンプン、変性アルファー化デンプン、タピオカデンプン、塩化ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つのものである、[ 1 ] ~ [ 1 3 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

10

20

30

40

50

[ 1 5 ] 前記揮発性溶媒が、界面活性剤、ビタミン類および油脂からなる群から選択される少なくとも1種を含んでなる、[ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 1 6 ] 前記界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、[ 1 5 ] に記載の医薬製剤。

[ 1 7 ] 前記非イオン性界面活性剤がポリソルベートである、[ 1 6 ] に記載の医薬製剤。

[ 1 8 ] 前記油脂がグリセリン脂肪酸エステルである、[ 1 5 ] に記載の医薬製剤。

[ 1 9 ] 前記グリセリン脂肪酸エステルが中鎖脂肪酸トリグリセリドである、[ 1 8 ] に記載の医薬製剤。

[ 2 0 ] 前記薬物の  $\log P$  値が  $-2 \sim 7$  である、[ 1 ] ~ [ 1 9 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 2 1 ] 前記薬物の  $\log P$  値が  $-1.9 \sim 6.5$  である、[ 1 ] ~ [ 2 0 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

10

[ 2 2 ] 前記薬物が難水溶性薬物を含んでなる、[ 1 ] ~ [ 2 1 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 2 3 ] 前記難水溶性薬物が、ホルモン剤、抗癌剤、抗菌剤および抗ウイルス剤 ( N - [ 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ピペリジニル ) フェニル ] イソニコチンチオアミドを除く ) からなる群から選択される少なくとも1種を含んでなる、[ 2 2 ] に記載の医薬製剤。

[ 2 4 ] 前記被覆層が、水溶性コーティング剤を含んでなる、[ 1 ] ~ [ 2 3 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 2 5 ] 前記水溶性コーティング剤が、ポリアルキレングリコール、多糖類、およびそれらの誘導体からなる群より選択される少なくとも一つの成分を含んでなる、[ 2 4 ] に記載の医薬製剤。

20

[ 2 6 ] 前記水溶性コーティング剤が、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、ビニルピリジンコポリマー、アルキルビニルピリジンコポリマー、アミノセルロース誘導体、ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルアミノエチルメタクリレート - メタクリレートコポリマー、セルロースアセテート - N , N - ジ - n - ブチルヒドロキシプロピルエーテル、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、2 - メチル - 5 - ビニルピリジン - メタクリル酸コポリマー、ポリ - 2 - ( ビニルフェニル ) グリシン、モルホリノ - N - エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマー、シェラック、セルロースアセテートフタレート、メチルアクリレート - メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレート - メタクリル酸コポリマー、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびアミノアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも1種である、[ 2 4 ] または [ 2 5 ] に記載の医薬製剤。

30

[ 2 7 ] 前記医薬製剤の凝集度が70%以下である、[ 1 ] ~ [ 2 6 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 2 8 ] 前記医薬製剤の凝集度が前記核粒子の凝集度よりも低い、[ 1 ] ~ [ 2 7 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

40

[ 2 9 ] 前記医薬製剤の体積分布基準の50%粒子径 ( D 5 0 ) が  $100 \sim 400 \mu m$  である、[ 1 ] ~ [ 2 8 ] のいずれかに記載の医薬製剤。

[ 3 0 ] [ 1 ] ~ [ 2 9 ] のいずれかに記載の医薬製剤を含んでなり、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、散剤および丸剤からなる群から選択される剤形を有する製剤。

[ 3 1 ] 核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤の製造方法であって、

( a ) 第1の核粒子成分と、第2の核粒子成分とを混合して核粒子混合物を得る工程、

( b ) 揮発性溶媒に薬物を溶解または懸濁して混合液を得る工程、

( c ) 工程 ( a ) で得られた核粒子混合物と、工程 ( b ) で得られた混合液とを接触さ

50

せて第1の核粒子成分、第2の核粒子成分、薬物および不揮発性溶媒を含む核粒子を得る工程、および、

(d)工程(c)で得られた核粒子を被覆して医薬製剤を得る工程を含み、

前記第1の核粒子成分は、針状および略柱状から選択される形状を有する少なくとも1種の結晶セルロースであり、

前記第2の核粒子成分は、略球状の少なくとも1種の薬学的に許容可能な添加剤である、前記製造方法。

[32]前記第1の核粒子成分の平均アスペクト比が1.8以上である、[31]に記載の製造方法。

[33]前記第1の核粒子成分の平均アスペクト比が1.8~10.0である、[32]に記載の製造方法。

[34]前記第2の核粒子成分の平均アスペクト比が1.0~1.7である、[31]~[33]のいずれかに記載の製造方法。

[35]前記第2の核粒子成分の平均アスペクト比が1.0~1.5である、[34]に記載の製造方法。

[36]

前記第1の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径(D50)に対する前記第2の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径(D50)の比が1:1.1以下である、[31]~[35]のいずれかに記載の製造方法。

[37]前記第2の核粒子成分が、少なくとも2つの異なる成分からなる、[31]~[36]のいずれかに記載の製造方法。

[38]前記不揮発性溶媒が、界面活性剤、ビタミン類および油脂からなる群から選択される少なくとも1種を含んでなる、[31]~[37]のいずれかに記載の製造方法。

[39](e)工程(d)で得られた医薬製剤に薬学的に許容可能な添加剤を加えて造粒して、顆粒状の製剤を得る工程をさらに含む、[31]~[38]のいずれかに記載の製造方法。

[40](e')工程(d)で得られた医薬製剤を、ゼラチン、または植物由来の原料からなる皮膜に封入して、カプセル状の製剤を得る工程をさらに含む、[31]~[38]のいずれかに記載の製造方法。

[41][1]~[29]のいずれかに記載の医薬製剤を打錠成形して錠剤を得る工程を含んでなる、錠剤の製造方法。

[42][1]~[29]のいずれかに記載の医薬製剤をカプセルに封入する工程を含んでなる、カプセル剤の製造方法。

【0017】

本発明によれば、不揮発性溶媒を多量に含みつつも、優れた流動性を有する顆粒の形態の医薬製剤を提供することができる。また、本発明によれば、医薬製剤の流動性の低下をもたらす凝集を抑制することができる。すなわち、医薬製剤において優れた流動性が実現されるため、流動層造粒等の容易な方法により、流動性の低下により製剤化が阻害される錠剤等の医薬製剤に対しても、不揮発性溶媒を多量に配合することができる。その結果、本発明によれば、例え難水溶性薬物であっても、医薬製剤中に治療上有効量配合することができる。さらに、本発明の医薬製剤は、長期間保存した場合でも、核粒子に含まれる不揮発性溶媒が医薬製剤の表面に漏出することを抑制することができる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1AおよびBは、第1の核粒子成分(針状結晶セルロース)の電子顕微鏡写真である。図1Aは針状結晶セルロース(CEOLUS KG-1000)の電子顕微鏡写真であり、図1Bは針状結晶セルロース(CEOLUS UF-702)の電子顕微鏡写真である。

【図2】図2は、第2の核粒子成分(略球状粒子:乳糖水和物)の電子顕微鏡写真である。

10

20

30

40

50

【図3】図3は、第2の核粒子成分（略球状粒子：トウモロコシデンプン）の電子顕微鏡写真である。

【発明の具体的説明】

【0019】

以下、本発明について詳細に説明する。なお、本明細書において、「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を意味する。本明細書中において、「AまたはB」なる表現を用いて記載した場合は、特に記載がなくまた文脈から限定的に解釈される場合を除き、一方あるいは両者のいずれも含む意味である。

【0020】

[医薬製剤]

本発明の医薬製剤は、核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤である。以下、核粒子および被覆層のそれぞれについて説明する。

【0021】

<核粒子>

核粒子は、薬物、第1の核粒子成分、第2の核粒子成分および不揮発性溶媒を含んでなり、第1の核粒子成分は針状および/または略柱状の結晶セルロース（以下、単に「針状結晶セルロース」という場合がある。）であり、第2の核粒子成分は略球状を有する少なくとも1種の薬学的に許容可能な添加剤である。

【0022】

核粒子は、形状が大きく異なる第1の核粒子成分と第2の核粒子成分とを含んでなるため、第1の核粒子成分と第2の核粒子成分との間に多くの空隙を形成し得る。その結果、核粒子中に、液体成分が内包し得る表面積が大きく生じるため、核粒子中に多量の液体成分を含有し得る。そして、核粒子が、液体成分として、可溶化剤として用いられる界面活性剤等の不揮発性溶媒を多量に含有し得ることから、難水溶性の薬物を溶解または懸濁させることができる。理論に拘束されるものではないが、このようなメカニズムにより、核粒子中に多量の難溶性の薬物を含有する医薬製剤を製造することが可能となると考えられる。

【0023】

（第1の核粒子成分）

本発明の一実施態様によれば、核粒子に使用される第1の核粒子成分は、針状結晶セルロースである。本発明で用いられる第1の核粒子成分である針状結晶セルロースは、医薬製剤の調製において添加され得る結晶セルロースに由来する。針状結晶セルロースとしては、本発明の効果が奏されるのに十分な割合の針状および/または略柱状の結晶を含んでいればよい。第1の核粒子成分における針状および/または略柱状の結晶セルロースの割合の下限値は、特に限定されないが、結晶（粒子）の個数として、好ましくは60%、より好ましくは70%、より一層好ましくは80%である。また、上限値は、例えば、100%、98%、95%、90%等とすることができる。第1の核粒子成分における針状および/または略柱状の結晶セルロースの割合の範囲は、特に限定されないが、結晶（粒子）の個数として、好ましくは60～100%、より好ましくは70～100%、より一層好ましくは80～100%である。本明細書において「針状結晶セルロース」とは、電子顕微鏡により測定される画像上（平面に転写された形状）の結晶セルロースの長軸方向の断面において、縦横の長さに顕著な差がある結晶セルロースをいう。ここで、縦横の長さに顕著な差は、例えば、アスペクト比で表すことができる。

【0024】

具体的には、第1の核粒子成分の平均アスペクト比は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、第2の核粒子成分の平均アスペクト比よりも大きく、下限値としては、好ましくは1.8、より好ましくは2.2、より一層好ましくは2.5である。また、第1の核粒子成分の平均アスペクト比の上限値は、本発明の効果が奏される限り特に限定されず、例えば、10以下、8以下等とすることができる。また、第1の核粒子成分の平

10

20

30

40

50

均アスペクト比の範囲としては、特に限定されないが、好ましくは1.8～10、より好ましくは2.2～10、より一層好ましくは2.5～10である。本明細書において、核粒子成分の「アスペクト比」とは、電子顕微鏡を用いた粒子画像解析における、核粒子成分の短径に対する長径の比の値（長径/短径）を意味する。また、核粒子成分の「平均アスペクト比」とは、任意に選択した10個以上の核粒子成分のアスペクト比を測定し、アスペクト比の値の上位10%および下位10%の核粒子成分のアスペクト比の値を除外した核粒子成分のアスペクト比の平均値を意味する。

**【0025】**

第1の核粒子成分の量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、医薬製剤の総質量に対して、好ましくは5～50質量%である。

**【0026】**

（第2の核粒子成分）

本発明の一実施態様によれば、核粒子に使用される第2の核粒子成分は、略球状の薬学的に許容可能な添加剤である。本明細書において「略球状」とは、電子顕微鏡により測定される画像上（平面に転写された形状）において、縦横の長さに顕著な差が無い球状に近似する形状をいい、針状および略柱状を含まない。したがって、一つの実施態様によれば、第2の核粒子成分は非針状かつ非柱状の薬学的に許容可能な添加剤である。「略球状」は、電子顕微鏡により測定される画像が必ずしも完全な球状そのものである必要はなく、例えば、歪んだ球状、楕円体状、多面体状（立方体状を含む）、角が取れた多面体状であってもよい。

**【0027】**

第2の核粒子成分の平均アスペクト比は、第1の核粒子成分の平均アスペクト比よりも小さく、好ましくは1.0～1.65、より好ましくは1.0～1.5であり、より一層好ましくは1.0～1.3、さらにより一層好ましくは1.0～1.2である。第2の核粒子成分に関し、核粒子成分のアスペクト比および核粒子成分の平均アスペクト比は、それぞれ第1の核粒子成分について定義したものと同様である。

**【0028】**

本発明の医薬製剤における第2の核粒子成分の量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、医薬製剤の総質量に対して、好ましくは30～90質量%である。

**【0029】**

第2の核粒子成分の粒子径は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、第2の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）が、第1の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）に対する比（第1の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）：第2の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50））として、好ましくは1：1.1以下であり、より好ましくは1：0.5以下、より一層好ましくは1：0.1以下となるように調整される。

**【0030】**

第2の核粒子成分は、1種の成分を単独で用いてもよく、2種以上の成分を組み合わせ用いてもよいが、好ましくは体積分布基準の50%粒子径（D50）が異なる2種またはそれ以上の成分を組み合わせ用いられる。例えば、第2の核粒子成分が2種の成分から構成される場合、それぞれの成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）は異なることが好ましい。なお、本発明において、核粒子成分が2種以上の成分を含む場合、核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）は、核粒子成分を構成する成分の全質量に対する各成分の質量の割合を算出し、各成分についてその割合と体積分布基準の50%粒子径（D50）との積を算出し、それらの積の合計として算出される。例えば、核粒子成分が2種の成分AおよびBを含み、成分AおよびBの質量がそれぞれaおよびbであり、AおよびBの体積分布基準の50%粒子径（D50）がそれぞれD50<sub>A</sub>およびD50<sub>B</sub>である場合、核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）は以下の式により算出される：

**【数1】**

$$\text{核粒子成分の体積分布基準の50\%粒子径(D50)} = \frac{a}{a+b} \times D50_A + \frac{b}{a+b} \times D50_B$$

## 【0031】

第2の核粒子成分を構成する成分は、薬学的に許容可能な成分であれば特に限定されないが、例えば、糖類（糖、糖水和物、糖アルコール等を含む）、無機化合物等が挙げられる。

## 【0032】

糖としては、特に限定されないが、例えば、ブドウ糖等の単糖類、乳糖およびショ糖等の二糖類、デンプン等の多糖類等が挙げられる。デンプンとしては、例えば、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン等が挙げられる。糖としては、好ましくはトウモロコシデンプンが用いられる。

10

## 【0033】

糖水和物としては、特に限定されないが、例えば、上述した糖の任意の水和物が挙げられ、好ましくは乳糖水和物が用いられる。

## 【0034】

糖アルコールとしては、特に限定されないが、任意の糖に由来する糖アルコールが挙げられ、好ましくはマンニトールまたはソルビトールが用いられる。

## 【0035】

無機化合物としては、特に限定されないが、無水リン酸カルシウム等のリン酸塩等が挙げられる。

20

## 【0036】

第1の核粒子成分は、第2の核粒子成分よりも大きい平均アスペクト比を有し、第1および第2の核粒子成分の平均アスペクト比の差は大きいことが好ましい。具体的には、第1および第2の核粒子成分の平均アスペクト比の差（第1の核粒子成分の平均アスペクト比 - 第2の核粒子成分の平均アスペクト比）は、好ましくは0.5以上、より好ましくは0.6以上、より一層好ましくは0.7以上である。

## 【0037】

第1および第2の核粒子成分の混合物（核粒子混合物）のかためかさ密度とゆるみかさ密度との差（かためかさ密度 - ゆるみかさ密度）は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、下限値としては、好ましくは0.15、より好ましくは0.16、より一層好ましくは0.17、上限値としては、好ましくは0.25、より好ましくは0.24、より一層好ましくは0.23であり、範囲としては、好ましくは0.15～0.25、より好ましくは0.16～0.24、より一層好ましくは0.17～0.23である。なお、本発明において、かためかさ密度およびゆるみかさ密度は、例えば、市販の粉体特性評価装置（パウダテスタ（登録商標）PT-R、ホソカワミクロン株式会社製）を用いて測定することができる。具体的な測定方法としては、パウダテスタを用いて、第17改正日本薬局方に記載されている、かさ密度およびタップ密度測定法第3法の測定用容器と同サイズの円筒容器へ核粒子混合物を篩いを通して上方から均一に供給し、上面をすり切って秤量することによって疎充填の状態のかさ密度（ゆるみかさ密度）を測定する。次いで、この容器の上に補助円筒をはめ、この上縁まで核粒子混合物を加えてタッピングを180回行なう。終了後、補助円筒を外して容器の上面で核粒子混合物をすり切って秤量し、タッピング後の密充填した場合のかさ密度（かためかさ密度）を測定する。

30

## 【0038】

第1および第2の核粒子成分を構成する粒子の径（粒子径）は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、第1の核粒子成分については、体積分布基準の50%粒子径（D50）として、好ましくは50～200 μm、より好ましくは60～150 μm、より一層好ましくは70～100 μmである。また、第2の核粒子成分については、体積分布基準の50%粒子径（D50）として、好ましくは1～300 μm、より好ましくは5

40

50

～200 μm、より一層好ましくは10～150 μmである。本発明における核粒子成分を構成する粒子の径および体積分布基準の50%粒子径は、いずれも、例えば、市販の粒度分布計（例えば、Mastersizer3000、Spectris製）を用いて、レーザー回折法（測定方法：乾式、散乱強度：1%以上、光散乱モデル：Mie散乱理論）により測定することができる。なお、体積分布基準の50%粒子径（D50）とは、レーザー回折法により測定して得られた体積基準粒度分布において、全体積を100%とした累積体積分布曲線における50%となる体積の粒子径を意味する。

#### 【0039】

第1および第2の核粒子成分の総質量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、医薬製剤の総質量に対して、例えば、20～90重量%である。

10

#### 【0040】

第1の核粒子成分と第2の核粒子成分との質量比（第1の核粒子成分の質量：第2の核粒子成分の質量）は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、例えば1：1～1：10である。

#### 【0041】

（不揮発性溶媒）

本発明の医薬製剤は、不揮発性溶媒を含んでなる。本明細書において不揮発性溶媒としては、核粒子中において、薬物をその中に溶解または懸濁し得る成分を用いることができる。そのような成分としては、例えば界面活性剤、油脂等が挙げられる。特に油脂は、その中に薬物を溶解または懸濁することにより、薬物と空気（酸素）との接触を遮断し、その酸化を防ぐことができるという利点を有する。また、油脂は、薬物が難水溶性である場合、該難水溶性薬物が油脂中に溶解していることにより、医薬製剤が投与された対象においてその吸収性を向上させることができる（薬物の吸収促進・補助）という利点も有する。また、油脂は、生体の栄養源となり、医薬製剤が投与された対象の健康の維持や増進を助けることができるという利点も有する。また、不揮発性溶媒としては、それ自体が薬効を有したり、添加剤として抗酸化作用等を有する成分を用いることもできる。そのような成分としては、例えばビタミン類等が挙げられる。本発明の不揮発性溶媒は、界面活性剤、ビタミン類および油脂からなる群から選択される少なくとも1種を含むことが好ましい。不揮発性溶媒に含まれる成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

20

30

#### 【0042】

界面活性剤としては、薬学的に許容可能なものである限り特に限定されないが、例えば、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等を用いることができる。陽イオン性界面活性剤としては、例えば、第1級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン等が挙げられる。陰イオン性界面活性剤としては、例えば、脂肪酸塩、ロジン酸塩、硫酸アルキルポリオキシエチレン塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、リグニンスルホン酸塩、リン酸アルキル塩等が挙げられる。両性界面活性剤としては、例えば、N-アルキル $\beta$ -アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタイン、レシチン等が挙げられる。非イオン性界面活性剤としては、アルキルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。これらのうち、界面活性剤は、好ましくは非イオン性界面活性剤、より好ましくはポリソルベート、より一層好ましくはポリソルベート80を含む。これらの界面活性剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

40

#### 【0043】

ビタミン類としては、特に限定されないが、ビタミンE（トコフェロールおよびトコトリエノール）等が挙げられる。ビタミン類としては、好ましくはビタミンE、より好ましくはトコフェロール、より一層好ましくは $\alpha$ -トコフェロールが用いられる。これらのビ

50

タミン類は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0044】

油脂としては、グリセロールと脂肪酸とのエステル（脂肪酸エステル）およびその誘導体、ならびに脂肪酸エステルおよび/またはその誘導体を主成分として含む組成物が挙げられる。脂肪酸エステルを構成する脂肪酸は特に限定されず、炭素数2～4個の短鎖脂肪酸、炭素数5～10個の中鎖脂肪酸、および炭素数11個以上長鎖脂肪酸のいずれも用いることができるが、好ましくは中鎖脂肪酸である。脂肪酸は直鎖状の脂肪酸であってもよく、分岐状の脂肪酸であってもよいが、好ましくは直鎖状の脂肪酸である。また、グリセロールとエステル結合する脂肪酸の数は特に限定されず、1個（モノグリセリド）、2個（ジグリセリド）および3個（トリグリセリド）のいずれであってもよいが、好ましくは3個（トリグリセリド）である。グリセロールとエステル結合する脂肪酸の数が2個以上の場合、脂肪酸は同じであってもよく、互いに異なってもよい。好ましい脂肪酸エステルとしては、例えば、グリセロールと3つの中鎖脂肪酸とからなる中鎖脂肪酸トリグリセリド、グリセロールと3つの長鎖脂肪酸とからなる長鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。脂肪酸エステルの例としては、トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル等が挙げられる。また、脂肪酸エステルの誘導体の例としては、クエン酸アセチルトリエチル等が挙げられる。これらの脂肪酸エステルおよびその誘導体は1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。また、脂肪酸エステルおよびその誘導体は、後述する脂肪酸エステルおよび/またはその誘導体を主成分として含む組成物と組み合わせ用いてもよい。

10

20

【0045】

脂肪酸エステルおよび/またはその誘導体を主成分として含む組成物としては、特に限定されないが、例えば、植物性油、ミネラルオイル等が挙げられる。そのような組成物の例としては、オリーブ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、ナタネ油、ヤシ油、ラッカセイ油、小麦胚芽油、軽質流動パラフィン、流動パラフィン、スクワラン等が挙げられる。また、これらの組成物に水素付加を行うことにより得られる硬化油を用いることもできる。これらの脂肪酸エステルおよび/またはその誘導体を主成分として含む組成物は1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。また、脂肪酸エステルおよび/またはその誘導体を主成分として含む組成物は、上述した脂肪酸エステルおよびその誘導体と組み合わせ用いてもよい。

30

【0046】

医薬製剤に配合する薬物として水溶性が低い薬物（難水溶性薬物）を用いる場合には、不揮発性溶媒が、難水溶性薬物を溶解または懸濁し得る界面活性剤を含むことが好ましい。また、不揮発性溶媒は、界面活性剤に加えてビタミン類、油脂を含むことが好ましい。

【0047】

不揮発性溶媒に含まれる成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。特に、不揮発性溶媒に含まれる成分として液体でない成分が用いられる場合には、液体である他の成分と組み合わせ用いられる。例えば、不揮発性溶媒がビタミンEを含む場合には、ビタミンEはエタノール等のアルコールと組み合わせ用いられることが好ましい。

40

【0048】

不揮発性溶媒の量は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、核粒子成分の総量に対する質量比（核粒子成分の総質量：不揮発性溶媒の質量）として、下限値が、好ましくは1：0.001、より好ましくは1：0.01である。また、上限値は、特に限定されないが、好ましくは1：0.6、より好ましくは1：0.4、より一層好ましくは1：0.3である。また、核粒子成分の総量に対する界面活性剤の質量比の範囲は、特に限定されないが、好ましくは1：0.001～1：0.6、より好ましくは1：0.01～1：0.4、より一層好ましくは1：0.01～1：0.3である。

【0049】

不揮発性溶媒の粘度は、本発明の効果が奏される限り特に限定されず、例えば、40

50

における粘度の範囲として10～600 mPa・sである。そのような不揮発性溶媒の具体例としては、例えば、下記表1に示す界面活性剤、ビタミン類および油脂等が挙げられる。なお、不揮発性溶媒の粘度の測定は、市販の粘度計を用いて行うことができる。粘度計としては、例えば、回転振動式粘度計VISCOMATE VM-10A-L（株式会社セコニック製）が挙げられる。

【表1】

		粘度(mPa・s)	
		20℃	40℃
不揮発性溶媒	dl- $\alpha$ -トコフェロール	測定不能	622
	ポリソルベート80(特級)	428	183
	ポリソルベート80(HX2)	428	186
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	19.8	10.4

10

## 【0050】

(薬物)

本発明の医薬製剤は、核粒子中に薬物を含んでなる。薬物は、上述した不揮発性溶媒に溶解または懸濁した状態で存在することが好ましい。薬物としては、特に限定されず、本発明の医薬製剤において所望の効果を奏する薬物を用いることができる。また、薬物は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

20

## 【0051】

薬物のlog P値は、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが、好ましくは-2～7、より好ましくは-1.9～6.5、より一層好ましくは1.85～6.1である。

## 【0052】

薬物のlog P値は、Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) に収載されている値とされる。Pubchemに収載されていない薬物のlog P値の測定は、日本工業規格Z7260-107に準拠したフラスコ振盪法に従って行うことができる。具体的には、まず、1-オクタノールと蒸留水とを25で24時間振盪して平衡化させる。次いで、蓋付きガラス瓶に試料となる薬物10mgを量りとり、平衡化させた1-オクタノールと蒸留水をそれぞれ4mLずつ加え、25で4日間振盪する。遠心分離により1-オクタノール相と水相とを分離し、HPLCにより各相の試料の濃度を測定する。2相間の分配係数の常用対数を取った値をlog P値とする。

30

## 【0053】

具体的な薬物としては、例えば、ビタミン剤、ホルモン剤、抗癌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、高脂血症治療剤、中枢神経用剤、免疫抑制剤、末梢神経用剤、痔核疾患治療剤、循環器官用剤、代謝性医薬品、消化器疾患用剤、ハンセン病剤等が挙げられる。

## 【0054】

本発明の医薬製剤は、多量の不揮発性溶媒を核粒子中に含有し得ることから、難水溶性薬物であっても不揮発性溶媒に溶解また懸濁させ、核粒子中に含有させることが可能である。従って、本発明の一つの態様としては、薬物が難水溶性薬物を含んでなることが好ましい。難水溶性薬物としては、特に限定されないが、生理的pH条件下での水に対する溶解度(水100gに溶ける薬物の質量(g))が10～20 $\mu$ g/mlである薬物が挙げられる。さらに、難水溶性薬物としては、アメリカ食品医薬品局(FDA)が規定する生物薬剤学分類システムBCS(Biopharmaceutics Classification System)において、クラスIIおよびIVに分類される薬物が挙げられる。

40

## 【0055】

ビタミン剤としては、特に限定されないが、例えば、脂溶性ビタミン、水溶性ビタミン等が挙げられる。脂溶性ビタミンとしては、例えば、レチノール(A1アルコール)、レ

50

チナール（A 1アルデヒド）、レチノイン酸（A 1酸）、3 - デヒドロレチノール（A 2アルコール）、3 - デヒドロレチナール（A 2アルデヒド）、3 - デヒドロレチノイン酸（A 2酸）等のビタミンA、カロテン、フラボノイド、エルゴカルシフェロール（D 2）、コレカルシフェロール（D 3）、エルゴステロール、7 - ヒドロコレステロール等のビタミンD、 $\alpha$ -トコフェロール等のビタミンE、フィロキノン（K 1）、メナキノン（K 2）、メナジオン（K 3）等のビタミンK等が挙げられる。水溶性ビタミンとしては、チアミン（アノイリン）等のビタミンB 1、リボフラビン等のビタミンB 2、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン等のビタミンB 6、コバラミン等のビタミンB 12、葉酸、ニコチン酸、ニコチンアミド等のナイアシン、パントテン酸、ビオチン、アスコルビン酸（ビタミンC）等が挙げられる。

10

## 【0056】

ホルモン剤は、各種のホルモンを製剤化し、ホルモン本来の生理作用または薬理作用を利用して、体内の特定の細胞において特定の効果を発揮する生理活性物質である。ホルモン剤としては、特に限定されないが、視床下部、脳下垂体前葉、脳下垂体後葉、甲状腺、膵臓ランゲルハンス島、副腎皮質、副腎髄質、性腺、消化器等に由来するホルモンが挙げられる。具体的には、プロゲステロン、レボノルゲストレル、ノルエチステロン等が挙げられる。

## 【0057】

抗癌剤としては、特に限定されないが、脳腫瘍、舌癌、喉頭癌、甲状腺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、胆のう癌、胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌、皮膚癌、骨腫瘍、白血病、悪性リンパ腫、小児癌等の各種癌において、癌腫を縮小または消滅させるか、または癌腫を増大させない効果を有するものが挙げられる。具体的には、シクロフォスファミド（cyclophosphamide）、イフォスファミド（ifosfamide）、チオテパ（thiotepa）、メルファラン（melphalan）、ブスルファン（busulfan）、ニムスチン（nimustine）、ラニムスチン（ranimustine）、ダカルバジン（dacarbazine）、プロカルバジン（procarbazine）、テモゾロミド（temozolomide）、シスプラチン（cisplatin）、カルボプラチン（carboplatin）、ネダプラチン（nedaplatin）、メトトレキサート（methotrexate）、ペメトレキセド（pemetrexed）、ウラシル（uracil）、ドキシフルリジン（doxifluridine）、ギメラシル/オテラシル（gimeracil・oteracil）、シタラビン（cytarabine）、エノシタビン（encitabine）、ゲムシタビン（gemcitabine）、6 -メルカプトプリン（6-mercaptopurine）、フルダラビン（fludarabine）、ペントスタチン（pentostatin）、クラドリビン（cladribine）、ヒドロキシウレア（hydroxyurea）、ドキシソルビシン（doxorubicin）、エピルビシン（epirubicin）、ダウノルビシン（daunorubicin）、イダルビシン（idarubicin）、ピラルビシン（pirarubicin）、ミトキサントロン（mitoxantrone）、アムルビシン（amurubicin）、アクチノマイシンD（actinomycin D）、ブレオマイシン（bleomycin）、ペブレオマイシン（pepleomycin）、マイトマイシンC（mitomycin C）、アクラルビシン（acliarubicin）、ジノスタチン（zinostatin）、ビンクリスチン（vincristine）、ビンデシン（vindesine）、ビンブラスチン（vinblastine）、ビノレルビン（vinorelbine）、パクリタキセル（paclitaxel）、ドセタキセル（docetaxel）、イリノテカン（irinotecan）、イリノテカン活性代謝物（SN-38）、ノギテカン（nogitecan、topotecan）、エトポシド（etoposide）、プレドニゾロン（prednisolone）、デキサメタゾン（dexamethasone）、タモキシフェン（tamoxifen）、トレミフェン（toremifene）、メドロキシプロゲステロン（medroxyprogesterone）、アナストロゾール（anastrozole）、エキセメスタン（exemestane）、レトロゾール（letrozole）、リツキシマブ（rituximab）、イマチニブ（imatinib）、ゲフィチニブ（gefitinib）、ゲムツズマブ・オゾガマイシン（gemtuzumab ozogamicin）、ボルテゾミブ（bortezomib）、エルロチニブ（erlotinib）、セツキシマブ（cetuximab）、ベバシズマブ（bevacizumab）、スニチニブ（sunitinib）、ソラフェニブ（sorafenib）、ダサチニブ（dasatinib）、パニツムマブ（panitumumab）、アスパラギナーゼ（asparaginase）

20

30

40

50

、トレチノイン (tretinoin)、三酸化ヒ素 (arsenic trioxide)、ホリナート (folinate)、レボホリナート (levofolinate)、またはそれらの塩、またはそれらの活性代謝物等が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

抗菌剤は、菌類または細菌を死滅または増殖を抑制する効果を有する剤である。菌類を対象とする抗菌剤としては、特に限定されないが、ポリエーテル系抗菌剤、フロロピリミジン系抗菌剤、イミダゾール系抗菌剤、トリアゾール系抗菌剤、アシルアミン系抗菌剤、キャンディン系抗菌剤等が挙げられる。具体的には、アムホテリシン B、ナイスタチン、フルシトシン、イソコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、クロトリマゾール、ネチコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、テルピナフィン、ミカファンギン、カスポファンギン、グリセオフルピン、ウンデシレン酸、リラナフタート、トルナフタート、トルシクラート等が挙げられる。

10

【 0 0 5 9 】

細菌を対象とする抗菌剤としては、特に限定されないが、ペニシリン系抗菌剤、セフェム系抗菌剤、カルバペネム系抗菌剤、モノバクタム系抗菌剤およびペネム系抗菌剤等の - ラクタム系抗菌剤、アミノグリコシド系抗菌剤、リンコマイシン系抗菌剤、ホスホマイシン系抗菌剤、テトラサイクリン系抗菌剤、クロラムフェニコール系抗菌剤、マクロライド系抗菌剤、ケトライド系抗菌剤、ポリペプチド系抗菌剤、グリコペプチド系抗菌剤、ストレプトグラミン系抗菌剤、キノロン系抗菌剤、サルファ系抗菌剤、オキサゾリジノン系抗菌剤等が挙げられる。具体的には、ペニシリン G、アンピシリン、バカンピシリン、レナンプシリン、シクラシリン、アモキシシリン、ピブメシリン、アスポキシシリン、クロキサシリン、ピペラシリン、メチシリン、アンピシリン・クロキサシリン、アンピシリン・スルバクタム、クラブラン酸・アモキシシリン、ピペラシリン・タゾバクタム、セファゾリン、セファロンチン、セファレキシン、セファトリジン、セフロキサジン、セファクロール、セファドロキシル、セフォチアム、セフメタゾール、フロモキシセフ、セフミノックス、セフブペラゾン、セフロキシム・アキセチル、セフジニル、セフジトレン・ピボキシル、セフテラム・ピボキシル、セフポドキシム・プロキセチル、セフカペン・ピボキシル、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフォペラゾン、セフメノキシム、セフトジウム、セフチブテン、セフィキシム、セフォジジウム、ラタモキシセフ、セフチゾキシム、セフピロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフォペラゾン・スルバクタム、イミペネム、パニペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、テビペネム、アズトレオナム、スルバクタム、タゾバクタム、カルモナム、ファロペネム、カナマイシン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン、フラジオマイシン、トブラマイシン、アミカシン、アルベカシン、アストロマイシン、イセパマイシン、ベカナマイシン、ジベカシン、ミクロノマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、リンコマイシン、クリンダマイシン、ホスホマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメチルクロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ミデカマイシン、ロキタマイシン、キタサマイシン、テリスロマイシン、コリスチン、ポリミキシン、バシトラシン、バンコマイシン、テイコプラニン、キヌプリスチン・ダルホプリスチン、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸、ノルフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、スバルフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシン、S T 合剤、ジアフェニルスルホン、リネゾリド等が挙げられる。

20

30

40

【 0 0 6 0 】

抗ウイルス剤は、ウイルスが宿主となる細胞に寄生し、新しいウイルス粒子を形成し、宿主細胞を脱出するサイクルの一部または全部のプロセスを阻害することで、ウイルス感染に起因する疾患の治療効果を有する剤である。抗ウイルス剤としては、特に限定されな

50

いが、例えば、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトパピローマウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス等のウイルス感染に起因する疾患の治療効果を有する剤が挙げられる。具体的には、ゾビラックス、アシクロビン、ピクロックス（アシクロビル）、バルトレックス（バラシクロビル）、デノシン（ガンシクロビル）、アラセナA（ビダラビン）、リレンザ（ザナミビル水和物）、タミフル（リン酸オセルタミビル）、シンメトレル（アマンタジン）、レトロビル（ジドブジン）、ヴァイデックス（ジダノシン）、エピビル、ゼフィックス（ラミブジン）、フォートベイス（ザキナビル）、ノービア（リトナビル）等が挙げられる。

【0061】

高脂血症治療剤としては、特に限定されないが、例えば、イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル、クロフィブラート、ポリエンホスファチジルコリン等が挙げられる。

【0062】

中枢神経用剤としては、特に限定されないが、例えば、インドメタシンファルネシル、ナルフラフィン塩酸塩等が挙げられる。

【0063】

免疫抑制剤としては、特に限定されないが、例えば、シクロスポリン等が挙げられる。

【0064】

末梢神経用剤としては、特に限定されないが、例えば、タファミジスメグルミン等が挙げられる。

【0065】

痔核疾患治療剤としては、特に限定されないが、例えば、トリベノシド等が挙げられる。

【0066】

循環器官用剤としては、特に限定されないが、例えば、ニフェジピン、ユビデカレノン等が挙げられる。

【0067】

代謝性医薬品としては、特に限定されないが、例えば、ニンテダニブエタンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0068】

消化器疾患用剤としては、特に限定されないが、例えば、ゲファルナート、ピコスルファートナトリウム水和物、ルビプロストン等が挙げられる。

【0069】

ハンセン病治療剤としては、特に限定されないが、例えば、クロファジミン等が挙げられる。

【0070】

本発明の医薬製剤における薬物の量は、本発明の医薬製剤が所望の効果を奏する限り特に限定されないが、核粒子成分の総量に対する質量比（薬物の質量：核粒子成分の総質量）として、下限値が、好ましくは0.01：1、より好ましくは0.02：1、より一層好ましくは0.03：1である。また、上限値は、特に限定されないが、好ましくは0.5：1、より好ましくは0.2：1である。また、核粒子成分の総量に対する薬物の質量比の範囲は、特に限定されないが、好ましくは0.01：1～0.5：1、より好ましくは0.02：1～0.5：1、より一層好ましくは0.03：1～0.2：1である。

【0071】

また、本発明の医薬製剤における薬物の量は、本発明の医薬製剤が所望の効果を奏する限り特に限定されないが、不揮発性溶媒に対する質量比（薬物の質量：不揮発性溶媒の質量）として、下限値が、好ましくは0.05：1、より好ましくは0.1：1、より一層好ましくは0.5：1である。また、上限値は、特に限定されないが、好ましくは5：1、より好ましくは3：1である。また、界面活性剤に対する薬物の質量比の範囲は、特に限定されないが、好ましくは0.05：1～5：1、より好ましくは0.1：1～5：1、より一層好ましくは0.5：1～3：1である。

10

20

30

40

50

## 【0072】

本発明の医薬製剤における核粒子の凝集度は、特に限定されないが、好ましくは90%以下、より好ましくは70%以下、より一層好ましくは50%以下である。

## 【0073】

凝集度の測定は、市販の粉体特性評価装置を用いて行うことができる。粉体特性評価装置としては、例えば、パウダテスト（登録商標）PT-R（ホソカワミクロン株式会社製）が挙げられる。測定条件は、例えば、以下の通りである。

篩目開き：（上段）710 μm、（中段）355 μm、（下段）250 μm

試料採取量：2 gまたは3 g

振動時間：119秒

10

## 【0074】

上記の条件下で、下記式の各項目の値を測定する。

$$X = [ \text{上段の篩に残った粉体質量} ] / \text{投入した粉体質量} \times 100$$

$$Y = [ \text{中段の篩に残った粉体質量} ] / \text{投入した粉体質量} \times 100 \times 0.6$$

$$Z = [ \text{下段の篩に残った粉体質量} ] / \text{投入した粉体質量} \times 100 \times 0.2$$

上記X、Y、Zの3つの値の合計をもって、凝集度（%）とする。

## 【0075】

<被覆層>

被覆層は、核粒子を被覆して、核粒子に含まれる不揮発性溶媒や薬物が医薬製剤の表面に漏出することを抑制することができる。被覆層により不揮発性溶媒の漏出が抑制される結果、医薬製剤の凝集が抑制され、医薬製剤の流動性の低下を抑制することができる。

20

## 【0076】

被覆層を構成する成分としては、特に限定されないが、例えば、水溶性コーティング剤等が挙げられる。水溶性コーティング剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

## 【0077】

一つの実施形態によれば、水溶性コーティング剤は、好ましくはポリアルキレングリコールおよび多糖類またはその誘導体から選択される少なくとも一つの成分を含む。

## 【0078】

多糖類またはその誘導体としては、好ましくはセルロース誘導体であり、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。セルロース誘導体は、1種を単独で用いてもよいが、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

30

## 【0079】

また、ポリアルキレングリコールとしては、例えば、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

## 【0080】

また、別の好ましい実施形態によれば、被覆層に使用されるコーティング剤としては、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、メタクリル酸コポリマー、ビニルピリジンコポリマー、アルキルビニルピリジンコポリマー、アミノセルロース誘導体、ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリレートコポリマー、セルロースアセテート-N,N-ジ-n-ブチルヒドロキシプロピルエーテル、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、2-メチル-5-ビニルピリジン-メタクリル酸コポリマー、ポリ-2-(ビニルフェニル)グリシン、モルホリノ-N-エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、シェラック、セルロースアセテートフタレート、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー、ゼイン、ヒドロキシプロピル

40

50

メチルセルロースフタレートおよびアミノアルキルメタクリレートコポリマー等が挙げられる。これらの成分は、1種を単独で用いてもよいが、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0081】

一つの実施形態によれば、コーティング剤は可塑剤と組み合わせ用いてもよい。可塑剤としては、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、ソルビトール、デキストリン、フタル酸ジエチル、グリセリン、ポリアルキレングリコール、ポリエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、精製水、ソルビトールソルビタン液、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クロロブタノール等が

10

【0082】

被覆層を構成する成分は、そのまま用いてもよいが、必要に応じて水、アルコール等に溶解して用いてもよい。

【0083】

本発明の医薬製剤における被覆層の量は、本発明の医薬製剤が所望の効果を奏する限り特に限定されないが、核粒子の総質量に対する質量比（被覆層の質量：核粒子の総質量）として、下限値が、好ましくは0.001：1、より好ましくは0.002：1である。

20

【0084】

<その他の成分>

本発明の医薬製剤は、本発明の効果を妨げない限り、上述した核粒子および被覆層を構成する成分とは異なる薬学的に許容可能な添加剤を含んでもよい。添加剤としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、流動化剤、甘味料、香料、着色料等が挙げられる。これらの添加物は、1つの成分が2つ以上の機能を担うものであってもよい。また、これらの添加剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

30

【0085】

本発明の医薬製剤は、核粒子を被覆する被覆層を備えることから、核粒子に含まれる揮発性溶媒や薬物の医薬製剤からの漏出が抑制され、その結果、医薬製剤の凝集を抑制することができる。

【0086】

医薬製剤の凝集度は、好ましくは70%以下、より好ましくは60%以下、より一層好ましくは50%以下である。医薬製剤の凝集度の測定は、上述した核粒子の凝集度の測定と同様の方法により行うことができる。

40

【0087】

また、医薬製剤の凝集度は、核粒子の凝集度よりも改善している（低い）ことが好ましい。

【0088】

医薬製剤の粒子径は、特に限定されないが、好ましくは体積分布基準の50%粒子径（D50）が100～400μmであり、より好ましくは120～250μmである。医薬製剤の体積分布基準の50%粒子径（D50）の測定は、上述した核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径（D50）の測定と同様の方法により行うことができる。

【0089】

本発明の医薬製剤は、そのまま用いてもよいが、各種の剤形を有する製剤として用いて

50

もよい。製剤の剤形としては、本発明の効果が奏される限り特に限定されないが例えば、顆粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤等が挙げられる。これらのうち、好ましくは顆粒剤、錠剤およびカプセル剤である。また、カプセル剤としてはハードカプセル剤が挙げられる。

#### 【0090】

##### [ 医薬製剤の製造方法 ]

本発明の医薬製剤の製造方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。医薬製剤の製造における条件は、核粒子成分、不揮発性溶媒、薬物、被覆層成分の種類等により、適宜調整することができる。具体的には、本発明の医薬製剤は、例えば、以下の手順に従って製造することができる。まず、針状および/または略柱状の結晶セルロースである第1の核粒子成分と、略球状の少なくとも1種の薬学的に許容可能な添加剤である第2の核粒子成分とを、流動層造粒機（例えば、FD-MP-01D、株式会社パウレック製）を用いて混合して、核粒子混合物を得る。一方で、不揮発性溶媒に薬物を添加して、攪拌機（NZ-1200、東京理化学器械株式会社製）を用いて攪拌して、薬物が溶解または懸濁した混合液（薬物液）を得る。次いで、得られた混合物と混合液とを流動層造粒機を用いて接触させて、混合物中の核粒子成分に混合液を付着させて核粒子を得る。ここで、混合物と混合液との接触は、例えば、混合液を混合物に噴霧する方法、混合液中に混合物を浸漬する方法等により行われる。次いで、核粒子を必要に応じて乾燥させた後、被覆層を構成する成分（被覆層成分）で核粒子を被覆する。ここで、核粒子の被覆は、例えば、被覆層成分を核に噴霧する方法、被覆層成分中に核粒子を浸漬する方法等により行われる。次いで、核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを有する粒子を乾燥させて、医薬製剤を得る。

10

20

#### 【0091】

医薬製剤を打錠成形する方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。打錠成形における条件は、特に限定されず、核粒子成分、不揮発性溶媒、薬物、被覆層成分の種類等により、適宜調整することができる。医薬製剤を打錠成形する方法としては、例えば、医薬製剤をロータリー式打錠機、単発式打錠機等の打錠機を用いて打錠する方法が挙げられる。これらのうち、ロータリー打錠機を用いて医薬製剤を打錠成形することが好ましい。ロータリー打錠機としては、例えば、菊水製作所株式会社製のVIRGO 0512SS2AY等が挙げられる。錠剤が、本発明の医薬製剤の他に薬学的に許容可能な添加物を含む場合には、予め本発明の医薬製剤と薬学的に許容可能な添加物とを混合した後打錠する。医薬製剤と添加剤とを混合する方法は、特に限定されず、公知の方法を用いて行うことができる。医薬製剤と添加剤とを混合する方法としては、例えば、V型混合機等の混合機を用いて混合する方法が挙げられる。具体的には、株式会社徳寿工作所製のV型混合機（TCV-20）を用いて混合することができる。

30

#### 【0092】

医薬製剤をカプセル剤とする方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。具体的には、医薬製剤を、ゼラチン、または植物由来の原料等からなるカプセル皮膜に充填することによって製造される。カプセル皮膜への充填は、特に限定されず、例えば、オーガー式粉末充填、ダイコンプレス式粉末充填、バイブレーション式粉末充填等の公知の方法により行うことができる。例えば、オーガー式粉末充填では、通常ゼラチン皮膜で形成された互いに一端の開いた帽状容体の内部にホッパーから落下供給された粉末または顆粒の医薬製剤を攪拌羽根とオーガーの回転圧力によって直接カプセルボディに所定量充填した後、それら容体を同軸的に結合することによりカプセル剤を製造することができる。

40

#### 【実施例】

#### 【0093】

以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、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、本実施例においては、特段の記載がない限り、「平均粒子径（D50）」は「体積分布基準の50%粒子径」を意味する。

50

## 【 0 0 9 4 】

## [ 核粒子の調製方法 ]

略球状粒子として、乳糖水和物 (Super Tab (登録商標)、平均粒子径 (D50) 120 μm、DFE Pharma製)、およびトウモロコシデンプン (局方コーンスターチ、平均粒子径 (D50) 15 μm、日本食品化工株式会社製)、針状および/または略柱状の結晶セルロースとして、結晶セルロース (CEOLUS UF-702、平均粒子径 (D50) 140 μm、旭化成株式会社製)、および結晶セルロース (CEOLUS KG-1000、平均粒子径 (D50) 80 μm、旭化成株式会社製) を準備し、電子顕微鏡 (VE-7800、KEYENCE製) によって画像測定を行った。図1AおよびBは、それぞれ針状および/または略柱状の結晶セルロース CEOLUS KG-1000 および CEOLUS UF-702 の電子顕微鏡写真であり、図2は乳糖水和物 (略球状粒子) の電子顕微鏡写真であり、図3はトウモロコシデンプン (略球状粒子) の電子顕微鏡写真である

10

## 【 0 0 9 5 】

表2に示す処方に従って、略球状粒子として、乳糖水和物 (Super Tab (登録商標)、平均アスペクト比 1.39、平均粒子径 (D50) 120 μm、DFE Pharma製)、およびトウモロコシデンプン (局方コーンスターチ、平均アスペクト比 1.23、平均粒子径 (D50) 15 μm、日本食品化工株式会社製)、針状結晶セルロースとして、結晶セルロース (CEOLUS UF-702、平均アスペクト比 2.63、平均粒子径 (D50) 140 μm、旭化成株式会社製)、および (CEOLUS KG-1000、平均アスペクト比 4.20、平均粒子径 (D50) 80 μm、旭化成株式会社製) を、それぞれ 355 μm 篩で篩過し、ポリエチレン袋に入れて予備混合した。なお、各核粒子成分の平均アスペクト比は、電子顕微鏡 (VE-7800、KEYENCE製) を用いて粒子画像を取得し、画像解析により測定した、それぞれ任意に選択した 10 個の粒子のアスペクト比を測定し、アスペクト比の値の上位 10% および下位 10% の粒子のアスペクト比の値を除外した粒子のアスペクト比の平均値を意味する。また、表2において、特に示さない場合、数値の単位は g (グラム) である。

20

30

40

50

【表 2】

試験例		比較例1	実施例1	比較例2	比較例3	比較例4	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
核粒子混合物	第1の核粒子成分	-	125	62.5	-	-	-	-	-	62.5
	第2の核粒子成分	125	-	-	-	218.8	62.5	62.5	62.5	-
海蔵	乳糖	75	75	25	100	100	75	100	100	75
	麦芽糖	300	300	200	300	300	300	300	300	300
薬物 (logP値)	FT-039CT(4.2)	31.25	31.25	62.5	-	-	-	-	-	-
	レボノルゲストレル(3.8)	-	-	-	-	-	6	-	-	-
	クロロゾニール(6.1)	-	-	-	-	-	-	20	-	-
	アスコルビン酸(-1.9)	-	-	-	-	-	-	-	60	-
	ノルエタステロン(3.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	3.5
	乳糖水和物 (Pharmastose 430M)	-	-	-	62.5	62.5	62.5	-	-	-
核剤層	コーティング剤	16	16	1.24	16	16	16	19.2	19.2	16
	海蔵	1.6	1.6	0.124	1.6	1.6	1.6	1.92	1.92	1.6
第1の核粒子成分のD50: 第2の核粒子成分のD50		232.4	232.4	308.5	232.4	232.4	232.4	278.9	278.9	232.4
		-	1:0.1	1:0.8	-	-	1:1.1	1:1.1	1:1	1:0.6

10

20

30

【0096】

次いで、各実施例および比較例の混合物を流動層造粒機（FD-MP-01D、株式会社パウレック製）に投入し、表3に示す条件で核粒子混合物を混合した（予熱工程）。

40

50

【表 3】

＜予熱工程＞		
給気温度(℃)	流量(m <sup>3</sup> /分)	露合時間(分)
60	0.3以上	10
＜造粒工程＞		
原料の乾燥		
沈降しない程度		
給気温度(℃)	流量(m <sup>3</sup> /分)	予熱時間
60	0.3	60℃に達するまで
ガンパル速度(°)	スプレー圧(MPa)	スプレー流量(L/分)
10	0.1	40
スプレー流量(ml/分)	乾燥時間(秒)	ガンパル時間
7	0.3	40
スプレー流量(ml/分)	品温(℃)	乾燥
7	約30	フィルター、製品圧確認

10

【0097】

<核粒子混合物のかさ密度の測定>

得られたそれぞれの核粒子混合物について、かためかさ密度およびゆるみかさ密度を測定した。具体的には、パウダテスタ(登録商標)PT-R(ホソカワミクロン株式会社製)を用いて、第17改正日本薬局方に記載されている、かさ密度およびタップ密度測定法第3法の測定用容器と同サイズの円筒容器に核粒子混合物を篩いを通して上方から均一に供給し、上面をすり切って秤量することによって疎充填の状態のかさ密度(ゆるみかさ密度)を測定。次いで、この容器の上に補助円筒をはめ、この上縁まで核粒子混合物を加えてタッピングを180回行ない、終了後、補助円筒を外して容器の上面で核粒子混合物をすり切って秤量し、タッピング後の密充填した場合のかさ密度(かためかさ密度)を測定した。さらに、各核粒子混合物について、かためかさ密度とゆるみかさ密度の差(かためかさ密度 - ゆるみかさ密度)を算出した。結果を表4に示す。

20

【0098】

30

40

50

【表 4】

試験例	比較例1	実施例1	実施例2	比較例2	比較例3	比較例4	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
被覆前の凝集度(%)	24.1	42.3	84.6	-	-	-	56.4	43.5	53.3	56.5
被覆後の凝集度(%)	-	17.5	16.3	-	-	-	52.2	38.8	34.5	41.9
核粒子混合物のかためかさ密度 -ゆるみかさ密度(g/cc)	0.295	0.218	0.212	0.162	0.258	0.125	0.205	0.205	0.205	0.212
顆粒製造の可否	×	○	○	×	×	×	○	○	○	○
錠剤製造の可否	-	-	○	-	-	-	○	○	○	○

## 【0099】

さらに、表 2 に示す処方に従って、各不揮発性溶媒を 500 mL ビーカーに投入し、攪拌機 (NZ-1200、東京理化学器械株式会社製) を用いて 400 ~ 900 rpm で攪拌・混合した。均一になるまで攪拌・混合した後、各薬物を添加して、さらに攪拌・混合して薬物液を得た。なお、各薬物の log P 値は表 2 に示す通りである。

## 【0100】

次いで、流動層造粒機 (FD-MP-01D、株式会社パウレック製) を用いて、上記で得られた各核粒子混合物に薬物液を噴霧して、核粒子混合物に薬物液が付着した核粒子を得た (造粒工程)。流動層造粒機の設定条件は上記表 3 の通りとした。

10

20

30

40

50

## 【0101】

<核粒子の凝集度の測定>

得られた各実施例および比較例の医薬製剤の核粒子について、粉体特性評価装置（パウダテスタ（登録商標）PT-R、ホソカワミクロン株式会社製）を用いて凝集度を測定した。粉体特性評価装置の設定条件は以下の通りとした。

篩目開き：（上段）710 μm、（中段）355 μm、（下段）250 μm

試料採取量：2 gまたは3 g

振動時間：119秒

## 【0102】

上記の条件下で、下記式の各項目の値を測定する。

$$X = [\text{上段の篩に残った粉体質量}] / \text{投入した粉体質量} \times 100$$

$$Y = [\text{中段の篩に残った粉体質量}] / \text{投入した粉体質量} \times 100 \times 0.6$$

$$Z = [\text{下段の篩に残った粉体質量}] / \text{投入した粉体質量} \times 100 \times 0.2$$

上記X、Y、Zの3つの値の合計をもって、凝集度（%）とする。結果を上記表4に示す。

## 【0103】

また、表2に示す処方に従って、各被覆層成分をステンレス容器に投入し、攪拌機（NZ-1200、東京理化学機株式会社製）を用いて400～900rpmで攪拌・混合して被覆層溶液を得た。

## 【0104】

次いで、流動層造粒機（FD-MP-01D、株式会社パウレック製）を用いて、上記で得られた各核粒子に被覆層溶液を噴霧し、60℃で15分間乾燥させて、核粒子が被覆層溶液で被覆された医薬製剤を得た。流動層造粒機の設定条件は表5の通りとした。

## 【表5】

## &lt;コーティング工程&gt;

攪拌機回転数		
沈降しない程度		
給気温度(°C)	風量(m <sup>3</sup> /分)	予熱時間
80	0.3	-
ダンパー開度(°)	スプレー圧(MPa)	スプレー流量(L/分)
10	0.1	40
ポンプ流量(mL/分)	払落し時間(秒)	インターバル時間(秒)
4	0.3	4
スプレー量(g/分)	品温(°C)	備考
4	約30	フィルター、製品圧損確認

## 【0105】

得られた各実施例および比較例の医薬製剤の凝集度を、上述した核粒子の凝集度の測定と同様の方法により測定した。結果を上記表4に示す。

## 【0106】

表4の結果から、核粒子成分として第2の核粒子成分のみを用いた比較例1～3および第1核粒子成分のみを用いた比較例4では、医薬製剤を顆粒の形態として製造することはできなかった。一方、核粒子成分として第1の核粒子成分（結晶セルロース）と第2の核粒子成分とを組み合わせた実施例1～6の処方では、医薬製剤の凝集が抑制され、良好な

流動性を有していた。さらに、実施例 1 ~ 6 の処方では、医薬製剤を顆粒の形態として製造することができ、実施例 2 ~ 6 の処方では、打錠して錠剤を製造することもできた。なお、実施例 1 の処方について、打錠による錠剤の製造の可否は確認されていないが、医薬製剤の凝集度（被覆後の凝集度）が抑制されていることから、打錠による錠剤の製造は可能であると推測される。また、実施例 1 ~ 6 の不揮発性溶媒（ポリソルベート 80）を油脂（中鎖脂肪酸トリグリセリド）に代えた処方で医薬製剤を製造した場合でも、医薬製剤の凝集が抑制され、流動性が良好であることが確認されている。さらに、それらの医薬製剤は顆粒の形態として製造することができ、また、打錠して錠剤を製造することも確認されている。

【産業上の利用可能性】

10

【0107】

本発明によれば、界面活性剤やビタミン類等の医薬品製造に有用な不揮発性溶媒を含み、実際の製造に耐え得る優れた流動性を有する顆粒を提供することができる。

20

30

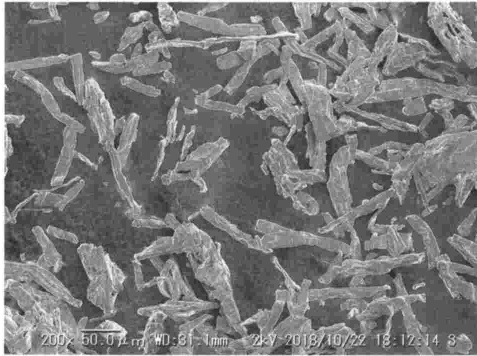
40

50

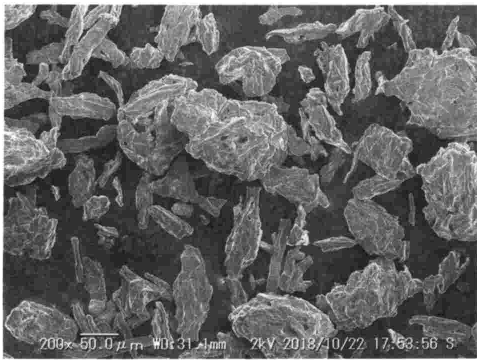
【図面】

【図 1】

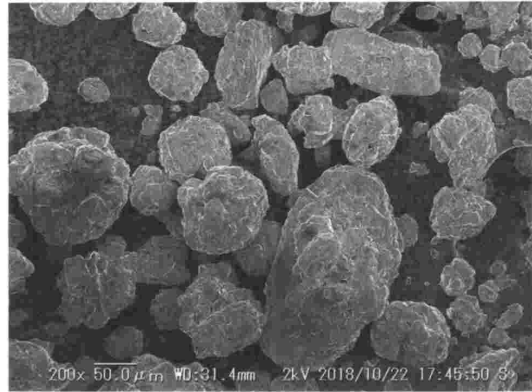
A



B



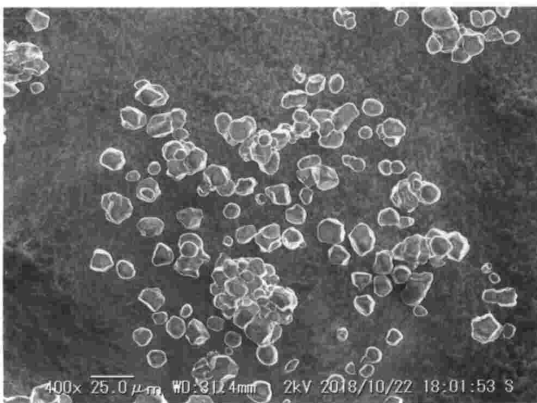
【図 2】



10

20

【図 3】



30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	31/375(2006.01)	A 6 1 K	31/375
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 K	31/4174(2006.01)	A 6 1 K	31/4174
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00

審査官 金子 亜希

## (56)参考文献

国際公開第 2 0 1 0 / 0 9 5 4 9 4 ( W O , A 1 )

特開 2 0 1 5 - 0 4 8 3 1 5 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 8 / 2 3 0 5 0 4 ( W O , A 1 )

薬剤学, Vol.66(5), 2006年, pp.370-379

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )