

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-83886

(P2010-83886A)

(43) 公開日 平成22年4月15日(2010.4.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 未請求 請求項の数 20 O L (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-222020 (P2009-222020)	(71) 出願人	000006677
(22) 出願日	平成21年9月28日 (2009. 9. 28)		アステラス製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	61/101, 379		東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(32) 優先日	平成20年9月30日 (2008. 9. 30)	(74) 代理人	100090251
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森田 憲一
(31) 優先権主張番号	61/101, 394	(74) 代理人	100139594
(32) 優先日	平成20年9月30日 (2008. 9. 30)		弁理士 山口 健次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100098501
			弁理士 森田 拓
		(74) 代理人	100109357
			弁理士 矢野 恵美子
		(74) 代理人	100117846
			弁理士 鈴木 ▲頼▼子
		(74) 代理人	100137464
			弁理士 濱井 康丞

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与用粒子状医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】初期薬物溶出量を抑制または低減し、その後の速やかな薬物放出を維持しつつ、圧縮成形後も薬物溶出速度の変化を低減可能な、経口投与用粒子状医薬組成物と、該医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を提供する。

【解決手段】前記経口投与用粒子状医薬組成物は、薬物含有粒子を、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆されてなる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物含有粒子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆されてなる、経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 2】

さらに被膜物質に流動化剤を含有する、請求項 1 に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 3】

水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポリビドン、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、ポリビニルアルコール、マクロゴール、およびポリエチレンオキサイドからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 または 2 に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

10

【請求項 4】

水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 5】

水溶性高分子物質の量が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して 1 重量%以上 30 重量%以下である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

20

【請求項 6】

流動化剤が、ケイ酸金属類、二酸化ケイ素類、高級脂肪酸金属塩類、金属酸化物類、アルカリ土類金属塩、および金属水酸化物からなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 7】

流動化剤が、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、酸化鉄、酸化チタン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、セッコウ、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸、トウモロコシデンブ、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、およびグリセリルモノステアレートからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

30

【請求項 8】

流動化剤が、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、およびグリセリルモノステアレートからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

40

【請求項 9】

流動化剤の量が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して 1 重量%以上 500 重量%以下である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 10】

水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、かつメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して 1 重量%以上 30 重量%以下である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

50

【請求項 1 1】

薬物が酸性薬物またはその塩である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 1 2】

薬物が不快な味を有する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物において、(1) (i) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質からなる被膜物質による被覆層の内側に、または (ii) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、水溶性高分子物質、および流動化剤からなる被膜物質による被覆層の内側に、(2) 1 種または 2 種以上の水溶性の不溶化促進剤、及び 1 種または 2 種以上の水溶性の不溶化物質を含有する層を有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠。

【請求項 1 5】

薬物含有粒子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆することを特徴とする、経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法。

20

【請求項 1 6】

さらに被膜物質に流動化剤を含有する、請求項 1 5 に記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 7】

水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポリビドン、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、ポリビニルアルコール、マクロゴール、およびポリエチレンオキサイドからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 5 または 1 6 に記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法。

30

【請求項 1 8】

流動化剤が、ケイ酸金属類、二酸化ケイ素類、高級脂肪酸金属塩類、金属酸化物類、アルカリ土類金属塩、および金属水酸化物からなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法であって、(1) 薬物含有粒子の外側に、水溶性の不溶化促進剤及び水溶性の不溶化物質を含有する層を形成する工程、(2) 得られた粒子を、(i) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質からなる被膜物質、または (ii) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、水溶性高分子物質、および流動化剤からなる被膜物質により被覆する工程を含む、前記製造方法。

40

【請求項 2 0】

メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体とともに、薬物含有粒子を被覆し、圧縮成形後も放出速度の変化を低減する経口投与用粒子状医薬組成物を製造するための水溶性高分子物質の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物を含有してなる経口投与用粒子状医薬組成物に関する。

詳細には、本発明は、薬物含有粒子を、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆されてなる、経口投与用粒子状医薬組成物、および該経口投与用粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠に関するものである。

また、本発明は、薬物含有粒子に被覆し、圧縮成形後も溶出速度の変化を低減する経口投与用粒子状医薬組成物を製造するためのメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体および水溶性高分子物質の使用に関するものである。

更に、本発明は、薬物含有粒子に被覆し、圧縮成形後も溶出速度の変化を低減する経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口粒子状医薬組成物は、錠剤やカプセル剤よりもサイズが小さいため、錠剤、カプセル剤の嚥下が困難な患者でも服用が容易な剤形である。しかし、経口投与用粒子状医薬組成物は、そのサイズが小さいため比表面積が増加することにより、服用後薬物が口腔内で速やかに放出されてしまい、種々の問題を引き起こす。例えば、薬物が不快な味を有する場合、口腔内で速やかに放出された薬物が患者に強い不快感を与え、服用コンプライアンスを著しく低下させることがある。

【0003】

当該問題を回避するため、経口粒子状医薬組成物においては、一定時間口腔内で薬物放出を抑制あるいは低減することが必要となる。例えば、薬物が不快な味を有する場合には、口腔内に経口粒子状医薬組成物が存在する一定時間の間、薬物の放出を低減する手段等を採用することができる。

【0004】

一方近年、口腔内崩壊錠は水なしでも服用することが出来、かつ嚥下困難な患者でも服用が比較的容易になることから、患者が薬を服用する際の利便性を高めた剤形として注目されている。

【0005】

該口腔内崩壊錠に関する技術として、例えば、成形性の低い糖類に対し、成形性の高い糖類を結合剤として噴霧し被覆および/または造粒することを特徴とし、錠剤強度をさらに必要とするときには、加湿乾燥されてなる口腔内崩壊錠（特許文献1）、薬物、稀釈剤、および薬物と稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなり、融点の低い糖類が錠剤中に均一に配合され、薬物および/または稀釈剤粒子を、融点の低い糖類の溶融固化物により架橋を形成してなる口腔内崩壊錠（特許文献2）、また、薬物、化度が30%以上60%以下である加工したデンプン類、及び糖類を含有してなる口腔内崩壊錠（特許文献3）等が知られている。

【0006】

これらの口腔内崩壊錠に、例えば苦味を有する薬物が適用される場合、例えば、結晶セルロースからなる核に対し、薬物溶液を噴霧して薬物含有粒子を調製した後、該粒子に適切な高分子物質でフィルムコーティングを施す方法が採用される。被覆する高分子物質の種類や打錠する際の圧力によっては、フィルムが断裂し、薬物が漏出するため、口腔内における薬物の苦味を抑制することは技術的に非常に難しい。逆に、被覆されたフィルムの打錠による破断を回避するために低圧で打錠した際には、製造工程、輸送工程におけるハンドリングに適した錠剤硬度が得られないなどの問題が懸念される。

【0007】

不快な味を抑制する方法としてアクリル酸系高分子の使用が知られている。

薬物を含有する核と、2種類の水溶性成分である、不溶化促進剤および不溶化物質を

10

20

30

40

50

有する中間層と、最外層に内部への水浸入速度を制御する水浸入制御層を含有する経口投与用時限放出型粒子状医薬組成物が知られており、水浸入制御層に用いる素材としてアクリル酸系高分子が例示されている（特許文献４）。しかしながら、選択される薬物または基剤によっては、初期薬物溶出を低減し、かつその後の速やかな薬物放出性を達成するためには更なる改善の余地がある。

【０００８】

また、噛む事が出来、味がマスクされている製剤を調製するため、薬物、並びに少なくとも５重量％の高温フィルム形成ポリマー及び少なくとも５重量％の低温フィルム形成ポリマーの混合物を含んでなるコアをコートするポリマー混合物を含んで成る味がマスクされた医薬組成物に関する発明が知られている（特許文献５）。

また、メチルセルロースとモノマー単位にメタクリル酸エステルおよび／又はアクリル酸エステルを含むアクリル酸系ポリマーとを含むフィルムコートにより固形製剤の苦味などの不快な味を隠蔽し、かつ溶出性に優れるフィルムコーティング剤が開示されている（特許文献６）。

しかしながら、特許文献５又は６のいずれもコーティング顆粒を圧縮成形する際の溶出変化については記載されておらず、圧縮成形による溶出速度の変化が懸念される。

【０００９】

一方、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体を被覆した粒子状組成物を圧縮した際に溶出制御機能が失われるが、アルコール系溶媒で処理することにより、圧縮成形物の内部で溶出制御機能を再生させる方法が開示されている（特許文献７）。

さらに、圧縮による衝撃を吸収する賦形剤とともに圧縮する方法として、薬物含有被膜粒子に、平均粒子径２０μm以下の被膜保護剤を物理混合し、圧縮成形した製剤が記載されている。薬物含有被覆粒子の圧縮成形時における被膜の損傷を低減した圧縮成形製剤を提供するため、薬物含有被膜粒子を含み、かつ平均粒子径が約５０μm以上で初期溶出速度比が４以上を示す物質の微粒子を被膜保護剤として含む圧縮成形製剤に関する発明が開示されている（特許文献８）。

しかしながら、特許文献７又は８のいずれも、選択された薬物または基剤によっては、初期薬物溶出を低減しても、その後の速やかな薬物放出が達成されない、また、アルコール処理が可能な特別な装置の使用が必要とされる課題が考えられる。

【００１０】

以上のように、簡便な処方・製造法で調製でき、公知の口腔内崩壊錠に容易に適用可能な圧縮成形時の溶出の変化を抑えたメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体からなる被膜を施した粒子状医薬組成物を含有する口腔内崩壊錠は知られておらず、初期薬物溶出量を低減し、その後の速やかな薬物放出を維持しつつ、圧縮成形後も薬物溶出速度の変化を抑制または低減可能な、経口投与用粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠は、医療の現場において、現在も技術開発が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１１】

【特許文献１】国際公開第ＷＯ９５／２０３８０号パンフレット（対応米国特許５，５７６，０１４号明細書）

【特許文献２】国際公開第ＷＯ０２／９２０５７号パンフレット（対応米国特許６，８７２，４０５号明細書）

【特許文献３】国際公開第ＷＯ２００８／０３２７６７号パンフレット

【特許文献４】国際公開第ＷＯ２００５／１０５０４５号パンフレット（対応米国特許出願公開ＵＳＰ２００５／０２８７２１１号明細書）

【特許文献５】特表平１－５０２５８９号公報

【特許文献６】特開２００１－１９２３４４号公報

10

20

30

40

50

【特許文献7】特開2006-45134号公報

【特許文献8】特開平8-333242号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、初期薬物溶出量を抑制または低減し、その後の速やかな薬物放出を維持しつつ、圧縮成形後も薬物溶出速度の変化を低減可能な、経口投与用粒子状医薬組成物と、該医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を提供するものである。

また、本発明は、薬物含有粒子に被覆し、圧縮成形後も溶出速度の変化を低減する経口投与用粒子状医薬組成物を製造するためのメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体および水溶性高分子物質の使用を提供するものである。

更に、本発明は、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆されてなる、経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

かかる状況下、本発明者らは、苦味を有する薬物を含有する核に対して、圧縮成形時に核部からの薬物の放出を低減する被膜物質について鋭意検討した結果、従来技術では、(1)打錠圧によっては、核部からの薬物の放出が早まることを知った。また、(2)被膜成分の組み合わせによっては一定時間後の速やかな放出が達成できないことを知った。一方、薬物を含有する核にメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質で被覆することにより、圧縮成形後による核部からの薬物放出を低減することが可能であることを知った。また、薬物含有粒子に不溶化促進剤を用いずとも十分なラグタイムを有し、ラグタイムの長さを任意にコントロールすることが可能であることを見出した。さらに、本発明者らは、苦味を有する薬物の他、放出変化に伴い医薬的な有害事象を呈する薬物に適用することができること等を知見して、本願発明を完成させるに至った。

【0014】

すなわち、本発明は、

[1] 薬物含有粒子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆されてなる、経口投与用粒子状医薬組成物、

[2] さらに被膜物質に流動化剤を含有する、[1]に記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[3] 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポリビドン、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、ポリビニルアルコール、マクロゴール、およびポリエチレンオキサイドからなる群より選択される1種または2種以上である、[1]または[2]に記載の経口投与用粒子状医薬組成物。

[4] 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースからなる群より選択される1種または2種以上である、[1]~[3]のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[5] 水溶性高分子物質の量が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して1重量%以上30重量%以下である、[1]~[4]のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[6] 流動化剤が、ケイ酸金属類、二酸化ケイ素類、高級脂肪酸金属塩類、金属酸化物類、アルカリ土類金属塩、および金属水酸化物からなる群より選択される1種または2種以上である、[1]~[5]のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[7] 流動化剤が、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、酸化鉄、酸化チタン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、セッコウ、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸、トウモロコシデンブ、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、およびグリセリルモノステアレートからなる群より選択される1種または2種以上である、[1] ~ [6] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[8] 流動化剤が、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、およびグリセリルモノステアレートからなる群より選択される1種または2種以上である、[1] ~ [7] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

10

[9] 流動化剤の量が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して1重量%以上500重量%以下である、[1] ~ [8] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[10] 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、かつメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して1重量%以上30重量%以下である、[1] ~ [9] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[11] 薬物が酸性薬物またはその塩である、[1] ~ [10] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

20

[12] 薬物が不快な味を有する、[1] ~ [11] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

[13] [1] ~ [12] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物において、(1) (i) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質からなる被膜物質による被覆層の内側に、または(ii) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、水溶性高分子物質、および流動化剤からなる被膜物質による被覆層の内側に、(2) 水溶性の不溶化促進剤及び水溶性の不溶化物質を含有する層を有する、[1] ~ [12] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物、

30

[14] [1] ~ [13] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠、

[15] 薬物含有粒子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆することを特徴とする、経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[16] さらに被膜物質に流動化剤を含有する、[15] に記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[17] 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポリビドン、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、ポリビニルアルコール、マクロゴール、およびポリエチレンオキサイドからなる群より選択される1種または2種以上である、[15] または[16] に記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

40

[18] 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースからなる群より選択される1種または2種以上である、[15] ~ [17] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[19] 水溶性高分子物質の量が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して1重量%以上30重量%以下である、[15] ~ [18] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

50

[2 0] 流動化剤が、ケイ酸金属類、二酸化ケイ素類、高級脂肪酸金属塩類、金属酸化物類、アルカリ土類金属塩、および金属水酸化物からなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、[1 5] ~ [1 9] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[2 1] 流動化剤が、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、酸化鉄、酸化チタン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、セッコウ、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸、トウモロコシデンブ、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、およびグリセリルモノステアレートからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、[1 5] ~ [2 0] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

10

[2 2] 流動化剤が、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、およびグリセリルモノステアレートからなる群より選択される 1 種または 2 種以上である、[1 5] ~ [2 1] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[2 3] 流動化剤の量が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して 1 重量%以上 5 0 0 重量%以下である、[1 5] ~ [2 2] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[2 4] 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、かつメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の量に対して 1 重量%以上 3 0 重量%以下である、[1 5] ~ [2 3] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

20

[2 5] 薬物が酸性薬物またはその塩である、[1 5] ~ [2 4] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[2 6] 薬物が不快な味を有する、[1 5] ~ [2 5] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法、

[2 7] [1] ~ [1 2] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物の製造方法であって、(1) 薬物含有粒子の外側に、水溶性の不溶化促進剤及び水溶性の不溶化物質を含有する層を形成する工程、(2) 得られた粒子を、(i) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質からなる被膜物質、または (ii) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、水溶性高分子物質、および流動化剤からなる被膜物質により被覆する工程を含む、前記製造方法、

30

[2 8] [1] ~ [1 2] のいずれかに記載の経口投与用粒子状医薬組成物を製剤化する工程を含む、口腔内崩壊錠の製造方法、

[2 9] メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体とともに、薬物含有粒子を被覆し、圧縮成形後も放出速度の変化を低減する経口投与用粒子状医薬組成物を製造するための水溶性高分子物質の使用

40

に関する。

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

本発明によれば、(1) 不快な味を有する薬物による不快感を軽減することにより、服用コンプライアンスを向上させることができる、(2) 圧縮成形後に粒子状医薬組成物の核部から薬物の放出を口腔内に粒子が存在する一定時間低減することができる、(3) 一定時間後に薬物が速やかに放出(薬物が消化管上部において放出)されることにより十分な薬効を発現することができる、(4) 幅広い物性を有する薬物に適用することができる等の効果を有する医薬品製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 6 】

50

【図 1】実施例 4 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 2】実施例 5 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 3】実施例 6 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 4】実施例 7 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 5】実施例 8 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

10

【図 6】実施例 9 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 7】実施例 10 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 8】実施例 11 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 9】実施例 12 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 10】実施例 13 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

20

【図 11】実施例 14 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 12】実施例 16 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 13】実施例 17 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 14】実施例 18 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 15】比較例 1 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

30

【図 16】比較例 2 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 17】比較例 3 の粒子状医薬組成物と粒子状医薬組成物を含有する圧縮成形製剤（口腔内崩壊錠）で得られた溶出プロファイルである。

【図 18】比較例 4 の粒子状医薬組成物で得られた溶出プロファイルである。

【図 19】実施例 5、8、および比較例 1 で製した粒子状医薬組成物（打錠前）及びそれら含有する口腔内崩壊錠（2 kN 打錠後）における、第 5 層中の水溶性高分子物質 H P M C 含有率と f^2 関数の関係を示すグラフである。

【図 20】実施例 5、8、および比較例 1 で製した粒子状医薬組成物（打錠前）及びそれら含有する口腔内崩壊錠（2 kN 打錠後）における、第 5 層中の流動化剤タルク含有率と f^2 関数の関係を示すグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明の経口投与用粒子状医薬組成物を説明する。

本明細書における「粒子状医薬組成物」とは、サイズが下記の一定値より小さく、1 種または 2 種以上の医薬添加剤と共に、種々の形態として経口投与を行う薬物含有粒子状組成物を意味する。粒子状組成物の形状が球に近似できる場合、粒子状医薬組成物のサイズは平均粒子径が 2 mm 以下であると規定する。また、粒子状医薬組成物の形状が球以外の形状の場合、粒子状医薬組成物のサイズは平均最長径が 2 mm 以下であると規定する。

なお、下限数値は製薬学的に許容される範囲であれば特に制限されないが、例えば 1 μ

50

m以上、他の態様として10 μm以上、更なる態様として20 μm以上が挙げられる。

粒子径の測定法としては、第15改正日本薬局方一般試験法に記載されている顕微鏡法が挙げられる。顕微鏡法は光学顕微鏡を用いて肉眼又は顕微鏡写真によって直接に個々の粒子の外観および形状を観察し、その大きさを測定する方法であり、長軸平均径、三軸平均径や、二軸平均径を粒子径として用いることができる。

【0018】

「核」は、製薬学的に許容される粒となり得る基になるものであれば特に限定されない。本発明の粒子状医薬組成物を構成し、中間層および本発明で用いられる被膜物質を被覆するための基である。核は、薬物それ自体から構成されたり、また製薬学的に許容される添加物から構成される。粒子〔例えば結晶セルロース(粒)(微結晶セルロースとして記載している場合がある)、乳糖・デンプン等〕を用いることも出来る。薬物のみや薬物と製薬学的に許容される添加物との混合物を用いることも出来る。公知の技術を用いて1種または2種以上の添加物からなる粒子を製造し、それを用いても良い。また、適当な核となる添加物粒子に薬物と結合剤を溶解または分散した液を噴霧しても良い。核の大きさとして、例えば1 μm以上1000 μm以下、他の態様として5 μm以上500 μm以下、更なる態様として10 μm以上200 μm以下を挙げることができる。

10

【0019】

「圧縮成形後の放出速度の変化」に関して、医薬組成物にある処理を加えた際の溶出特性の変化を評価する方法としては、Pharmaceutical Development and Technology (volume 8, No. 3, 277-287, 2003)に記載されているように、例えば、製剤から薬物が50%放出する時点における時間 $T_{50\%}$ の変化を指標として用いることができる。特に不快な味を有する薬物の放出を制御する場合には、初期薬物溶出量の変化の指標として、例えば、薬物を2%放出する時点における時間 $T_{2\%}$ を用いることができる。本発明における「圧縮成形後の放出速度の変化」は、圧縮成形前の医薬組成物からの溶出率が2%及び50%である時点、それぞれ、 $T_{2\%}$ 及び $T_{50\%}$ とすると、それぞれの時点における圧縮成形後の溶出率 $DT_{2\%}$ 及び $DT_{50\%}$ から算出される $DT_{2\%} - 2(\%)$ 及び $DT_{50\%} - 50(\%)$ の2つ指標で示すことができる。

20

【0020】

圧縮成形後の放出速度の変化における「低減」とは、例えば、 $DT_{2\%} - 2(\%)$ が、20%未満であるとき、他の態様として15%未満、また更に他の態様として10%未満であるとき、「低減する」と規定する。または、 $DT_{2\%} - 2(\%)$ が、20%未満であるとき、他の態様として15%未満、また更に他の態様として10%未満であり、かつ $DT_{50\%} - 50(\%)$ が30%未満であるとき、他の態様として25%未満、また更に他の態様として20%未満であるとき「低減する」と規定する。

30

【0021】

本発明に用いられる「薬物」としては、治療学的に有効な活性成分、あるいは予防学的に有効な活性成分であれば特に限定されない。かかる医薬活性成分としては、例えば、催眠鎮静剤、睡眠導入剤、偏頭痛剤、抗不安剤、抗てんかん剤、抗うつ薬、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、中枢神経系用薬、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、解熱鎮痛消炎剤、鎮けい剤、鎮暈剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、循環器官用薬、高脂血症剤、呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、鎮咳去たん剤、気管支拡張剤、止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤、利胆剤、消化器官用薬、副腎ホルモン剤、ホルモン剤、泌尿器用剤、ビタミン剤、止血剤、肝臓疾患用剤、通風治療剤、糖尿病用剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、総合感冒剤、滋養強壮保健薬、骨粗しょう症薬等が挙げられる。かかる薬物として、例えば、ソリフェナシン、トルテロジン等の過活動性膀胱治療薬、ジフェンヒドラミン、ロラゼパム等の睡眠導入薬、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、コデイン、イブプロフェン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、メピリゾール、アスピリン、エテンザミド、アセトアミノフェン、アミノピリン、フェナセチン、臭化ブチルスコポラミン、モルヒネ、エトミドリン、ペンタゾシン、フェ

40

50

ノプロフェンカルシウム、ナプロキセン、セレコキシブ、バルデコキシブ、トラマドール等の消炎、解熱、鎮けいまたは鎮痛薬、スマトリプタン等の偏頭痛薬、エトドラック等の抗リウマチ薬、イソニアジド、塩酸エタンブトール等の抗結核薬、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニフェジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ニカルジピン、ジピリダモール、アムリノン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、メチルドーバ、フロセミド、スピロラク톤、硝酸グアネチジン、レセルピン、塩酸アモスラロール、リシノプリル、メトプロロール、ピロカルピン、テルミサルタン等の循環器官用薬、塩酸クロルプロマジン、塩酸アミトリプチリン、ネモナプリド、ハロペリドール、塩酸モペロン、ペルフェナジン、ジアゼパム、ロラゼパム、クロルジアゼポキシド、アジナゾラム、アルプラゾラム、メチルフェニデート、ミルナシبران、ペルオキセチン、リスペリドン、バルプロ酸ナトリウム等の抗精神薬、イミプラミン等の抗うつ薬、メトクロプラミド、塩酸ラモセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン等の制吐剤、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬、硝酸チアミン、酢酸トコフェノール、シコチアミン、リン酸ピリドキサル、コバマミド、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド等のビタミン薬、アロプリノール、コルヒチン、プロベネシド等の痛風薬、レボドパ、セレギリン等のパーキンソン病薬、アモバルピタル、プロムワレリル尿素、ミダゾラム、抱水クロラール等の催眠鎮静薬、フルオロウラシル、カルモフル、塩酸アクラルピシン、シクロホスファミド、チオテパ等の抗悪性腫瘍薬、プソイドエフェドリン、テルフェナジン等の抗アレルギー薬、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン類等の抗うつ血薬、アセトヘキサミド、インシュリン、トルブタミド、デスモプレッシン、グリピジド、ナテグリニド等の糖尿病薬、ヒドロクロロチアジド、ポリチアジド、トリアムテレン等の利尿薬、アミノフィリン、フマル酸ホルモテロール、テオフィリン等の気管支拡張薬、リン酸コデイン、ノスカピン、リン酸ジメモルファン、デキストロメトルファン等の鎮咳薬、硝酸キニジン、ジキトキシン、塩酸プロパフェノン、プロカインアミド等の抗不整脈薬、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、塩酸ジブカイン等の表面麻酔薬、フェニトイン、エトスクシミド、プリミドン等の抗てんかん薬、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン等の合成副腎皮質ステロイド類、ファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジン、スクラルファート、スルピリド、テプレノン、プラウノトール、5 - アミノサリチル酸、スルファサラジン、オメプラゾール、ランソプラゾール等の消化管薬、インデロキサジン、イデベノン、塩酸チアプリド、塩酸ピフェメラン、ホパテン酸カルシウム等の中枢神経系用薬、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン等の高脂血症治療剤、塩酸アンピシリンフタリジル、セフォタン、ジヨサマイシン等の抗生物質、タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸テラゾシン等のBPH治療剤、ブランルカスト、ザフィルカスト、アルブテロール、アンブロキシール、ブデソニド、レベルブテロール等の抗喘息剤、ベラプロストナトリウム等プロスタグランジンI₂誘導体の末梢循環改善剤、糖尿病の各種合併症の治療剤、皮膚潰瘍治療剤、等が挙げられる。薬物は、フリー体または製薬的に許容され得る塩のいずれをも用いることができる。また、薬物は、1種または2種以上組合せて用いることもできる。

【0022】

本発明に用いられる薬物としては、時限放出が求められ、かつラグタイム後速やかに放出することが求められる薬物、特に不快な味（例えば、苦味、収斂味等）を有する薬物や、口腔内における吸収に伴って副作用発現・薬効の個体間格差拡大等の問題を惹起するおそれがある薬物に適用される態様も採用される。不快な味を有する薬物としては特に限定されることはないが、例えば国際公開第WO02/02083号パンフレットに記載の薬物等が挙げられる（但し、本発明に用いられる薬物としては、アトルバスタチンまたはその製薬学的に許容される塩が除かれる態様も採用され得る）。

【0023】

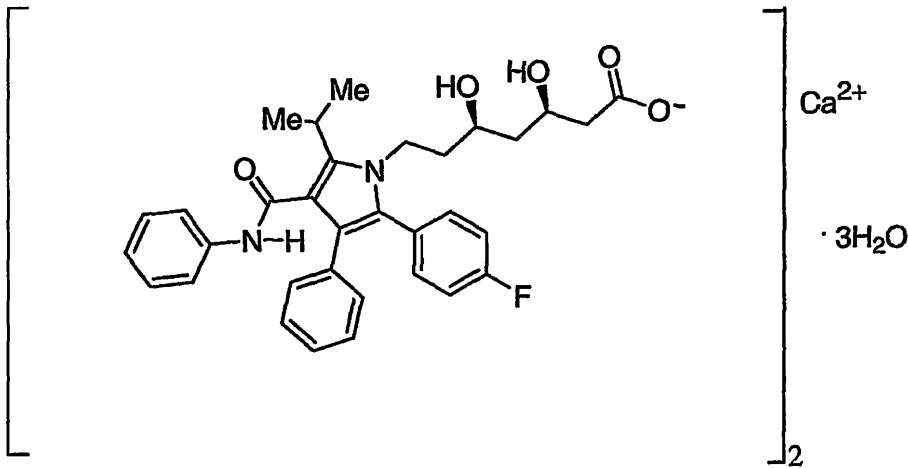
本発明は、水溶性が低い薬物ほど本願発明の所望の効果が得られる。薬物の溶解度としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されないが、例えばpH 1.2の試験液中で500 μg/mL以下、他の態様として200 μg/mL以下、更なる態様として

50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下である。また、本発明に用いられる薬物の態様としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されないが、例えば酸性薬物またはその塩、他の態様としてアトルバスタチンまたはその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0024】

本発明に用いられるアトルバスタチンまたはその製薬学的に許容される塩としては、米国特許第5,273,995号に開示されたアトルバスタチンカルシウム水和物であり、化学名 [R - (R * , R *)] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - [(フェニルアミノ) カルボニル] - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸カルシウム塩 (2 : 1) 3 水和物が含まれる。アトルバスタチンカルシウム水和物は、以下の式：

【化1】



10

20

により表される、リピートル (Lipitor) (登録商標) として現在販売されている。

【0025】

アトルバスタチン又はその製薬学的に許容される塩は、HMG-CoAレダクターゼの選択的で競合的な阻害剤である。製薬学的に許容される塩としては、例えばアルカリ金属及びアルカリ土類金属のような金属塩、又は有機アミンのようなアミン塩を挙げることができる。他の態様として、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄、亜鉛、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、水酸化マグネシウムアルミニウムとの塩を挙げられる。更なる態様として、カルシウムとの塩を挙げられる。アトルバスタチンカルシウムは、強力な脂質低下性化合物であり、このため脂質低下剤及び/又はコレステロール低下剤として有用であり、同時に、骨粗鬆症、良性の前立腺肥大症 (BPH)、及びアルツハイマー病の治療に有用である。また、結晶性形態のアトルバスタチンは、例えばI、II、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、およびXIX型が挙げられ、他の態様としてI型が挙げられる。「I型結晶」は、日本特許第3296564号に開示された結晶性形態Iのアトルバスタチン水和物である。

30

40

【0026】

薬物の配合量は、医薬的に予防または治療上有効な量であれば特に制限されないが、通常1日当たり10ng以上5000mg以下、他の態様として、500 μg 以上1000mg以下、更なる態様として、1mg以上約100mg以下の成人投与レベルで患者に投与される。また、配合割合は、通常薬物の種類、用途 (適応症)、年齢 (または体重) に応じ適宜選択されるが、治療学的に有効な量あるいは予防学的に有効な量であれば特に制限されない。例えば、本発明の「粒子状医薬組成物」または医薬品製剤当たり0.0001重量%以上90重量%以下であり、他の態様としては0.0001重量%以上80重量%以下であり、更なる態様としては0.5重量%以上70重量%以下である。

【0027】

50

薬物がアトルバスタチンまたは製薬学的に許容される塩である場合、その配合量は、医薬的に予防または治療上有効な量であれば特に制限されないが、例えば、1日当たり約2.5 mg以上約80 mg以下、他の態様として1日当たり約5 mg以上約500 mg以下、更なる態様として約2.5 mg以上約80 mg以下である。または1日につき体重1 kg当たり約0.1 mg以上約8.0 mg以下の成人投与レベルで患者に投与される。他の態様としては、1日当たりの投与量は、約0.1 mg/kg以上約2.0 mg/kg以下の範囲にある。配合量は、効力または適用によって、5 mg以上80 mg以下、他の態様としては5 mg以上100 mg以下に変化または調節することが出来る。一般に、治療は化合物の最適の投与量より低い量で開始される。その後、投与量は、状況に応じて最適の作用に達するまで漸増される。必要に応じて、1日当たりの全投与量を分割して1日複数回投与することも出来る。

10

また、配合割合は、通常薬物の種類、用途（適応症）、年齢（又は体重）に応じ適宜選択されるが、治療学的に有効な量あるいは予防学的に有効な量であれば特に制限されない。例えば、本発明の「粒子状医薬組成物」又は医薬品製剤当たり0.5重量%以上90重量%以下であり、他の態様としては0.5重量%以上80重量%以下であり、更なる態様としては0.5重量%以上70重量%以下である。

【0028】

本発明に用いられる「メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体」[以下、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、コポリマーE、オイドラギット（登録商標）E（エポニックデグザGmbH）、メタクリル酸メチルメタクリル酸ブチル（2-ジメチルアミノエチル）メタクリレートコポリマー等と記載することがある]とは、オイドラギット（登録商標）E100あるいはオイドラギット（登録商標）EPO（いずれもエポニックデグザGmbH社）の商品名で市販されている高分子物質であり、平均分子量は150,000である（医薬品添加物規格、P76-77、1998年、薬事日報社；Handbook of Pharmaceutical Excipients second edition p362-366, 1994, American Pharmaceutical Association, Washington and The Pharmaceutical Press, London）。

20

【0029】

メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体の配合量は、薬物含有粒子に対して、例えば1重量%以上500重量%以下であり、他の態様として5重量%以上300重量%以下であり、更に他の態様として10重量%以上150重量%以下であることができる。中間層被覆粒子に対して、例えば1重量%以上300重量%以下であり、他の態様として5重量%以上200重量%以下であり、更に他の態様として5重量%以上150重量%以下であることができる。粒子状医薬組成物中の被覆量の割合が、例えば1重量%以上200重量%以下であり、他の態様として5重量%以上100重量%以下であり、更に他の態様として5重量%以上50重量%以下であることができる。

30

【0030】

本発明に用いられる「水溶性高分子物質」としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されない。また、当該高分子物質は、コポリマーEとともに被膜成分を構成し、当該被膜物質により「粒子状医薬組成物」が被覆されることにより、圧縮成形後に「粒子状医薬組成物」から薬物の溶出を低減する機能を有するものであれば特に制限されない。

40

前記高分子物質としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、化デンブロン、カゼインナトリウム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プルラン、ポビドン、コポリビドン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリ

50

ビニルアルコール、マクロゴール、ポリエチレンオキサイドが挙げられ、他の態様として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポリビドン、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、ポリビニルアルコール、マクロゴール、ポリエチレンオキサイド等が挙げられる。更なる態様としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。更に他の態様として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、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、日本薬局方ヒプロメロース（信越化学）の商品名で市販されている高分子物質（表示粘度 $3\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上 $15\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下）を挙げることができる。

これらの水溶性高分子物質は1種または2種以上を適宜組合せて使用することができる。

【0031】

本発明に用いられるメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（コポリマーE）と水溶性高分子物質との組成比（配合割合）としては、通常薬物の物性、安定性、吸収部位、剤形の種類・用途等の目的に応じて、適宜適当な配合量が選択される。水溶性高分子物質の量はコポリマーEに対して、例えば1重量%以上30重量%以下であり、他の態様として5重量%以上20重量%以下、更なる態様として5重量%以上15重量%以下である。

【0032】

本発明におけるコポリマーEと水溶性高分子物質とを含む被膜物質の被覆量についても、適宜適当な割合が選択される。例えば、薬物を含有する核に対して、1重量%以上500重量%以下である。他の態様として5重量%以上300重量%以下であり、更なる態様として10重量%以上150重量%以下である。被覆量が1重量%より低い場合には、粒子状医薬組成物表面への被覆が均一に行われず、かつ被覆層の厚さが極めて薄いため、圧縮成形による粒子状医薬組成物からの薬物溶出速度の変化の増大が懸念される。

また、中間層被覆粒子に対して、例えば1重量%以上500重量%以下である。他の態様として5重量%以上200重量%以下であり、更なる態様として10重量%以上100重量%以下である。粒子状医薬組成物中の被覆量の割合が、例えば1重量%以上200重量%以下である。他の態様として5重量%以上100重量%以下であり、更に他の態様として5重量%以上50重量%以下である。

【0033】

本発明の粒子状医薬組成物には、所望により「流動化剤」を配合する態様を採用することができる。流動化剤の配合は、特定の製造方法時に特に限定されるものではないが、例えば、流動層造粒法により本発明の「粒子状医薬組成物」を製造する場合、各成分の混合や粒子の乾燥に伴い、静電気が発生し、流動化の障害となることがある。流動化剤は、発生した静電気を中和する機能等を有するものであり、コーティング時の流動化を改善するものであれば特に限定されない。かかる流動化剤としては、例えば、ケイ酸金属類、二酸化ケイ素類、高級脂肪酸金属塩、金属酸化物、アルカリ土類金属塩、金属水酸化物が挙げられ、他の態様として、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、酸化鉄、酸化チタン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、セッコウ、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸、トウモロコシデンブン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、およびグリセリルモノステアレートが挙げられ、更なる態様としては、タルク、カオリン、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、およびグリセリルモノステアレートが挙げられる。流動化剤は1種または2種以上適宜組合せて添加することができる。

【0034】

10

20

30

40

50

流動化剤の配合量は、薬物含有粒子に対して、例えば1重量%以上500重量%以下である。他の態様として1重量%以上200重量%以下であり、更なる態様として5重量%以上100重量%以下である。コポリマーEに対して、例えば1重量%以上200重量%以下であり、他の態様として5重量%以上100重量%以下であり、更なる態様として20重量%以上60重量%以下である。

【0035】

本発明の経口投与用粒子状医薬組成物には、所望によりさらに各種医薬賦形剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬賦形剤としては、製薬的に許容され、かつ薬理的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤などが使用される。

10

【0036】

結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、アラビアゴムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンブ、パレイショデンブ、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウムなどが挙げられる。

酸味料としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば重曹などが挙げられる。

人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

20

香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。

着色剤としては、例えば黄色三酸化鉄、赤色三酸化鉄、食用黄色4号、5号、食用赤色3号、102号、食用青色3号などが挙げられる。

緩衝剤としては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸まその塩類、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニンまたはその塩類、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸またはその塩類などが挙げられる。

30

抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ジブチルヒドロキシルエン、没食子酸プロピルなどが挙げられる。

界面活性剤としては、例えばポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。医薬賦形剤としては、1種または2種以上組合せて適宜適量添加することができる。

これらの各種医薬賦形剤の配合量は、薬物含有粒子に対して、例えば1重量%以上100重量%以下であり、他の態様として、5重量%以上80重量%以下、更なる態様として10重量%以上50重量%以下である。

【0037】

本発明の経口投与用粒子状医薬組成物において、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質は、薬物を含有する核に直接被覆しても、また1層または2層以上の層を被覆した後に被覆してもよい。1層または2層以上の層を被覆した後に被覆する場合には、例えば、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質と、薬物を含有する核との間に「中間層」を配置させてもよい。「中間層」とは、1種または2種以上の水溶性の不溶化促進剤と、1種または2種以上の水溶性の不溶化物質を含有する被覆層を意味する。中間層は、直接薬物を含有する核に被覆することが可能である。またラグタイム形成及びその後の速やかな薬物放出を妨げない成分を、1層または2層以上の被覆層として、予め薬物を含有する核に被覆した後、中間層を被覆してもよい。中間層は、2種類以上の必須成分(

40

50

不溶化促進剤及び不溶化物質)を含有するが、これらの複数の必須成分は、1層中に全て含有させて被覆することが可能であり、1層中に均一であってもよく、偏在してあってもよい。また、中間層は、2種類以上の必須成分(不溶化促進剤及び不溶化物質)を2層以上の複数層にそれぞれ分割して被覆することも可能であり、その場合は、成分をどのように分割してもよく、どのような配置にしてもよい。複数層からなる場合でも、複数の必須成分を含有する被覆層をまとめて中間層とよぶ。

【0038】

前記中間層の被覆量は、薬物含有粒子に対して、例えば1重量%以上500重量%以下である。他の態様として1重量%以上300重量%以下であり、更に他の態様として20重量%以上200重量%以下である。また、粒子状組成物の全体の重量に対する中間層の割合は、例えば0.1重量%以上95重量%以下、他の態様として1重量%以上85重量%以下、更なる態様として3重量%以上80重量%以下である。

10

【0039】

本発明の粒子状医薬組成物には、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被覆層の外側に、上記医薬賦形剤を更にコーティングする態様も採用することができる。コーティングする添加剤としては、例えば、グリシンやアラニンなどのアミノ酸、グリチルリチン酸などの甘味剤、白糖や果糖やマルトースやブドウ糖やシクロデキストリンなどの糖、マンニトールやキシリトールやマルチトールやソルビトールなどの糖アルコールなどが挙げられる。医薬賦形剤からなる前記被覆層(外層)には1種または2種以上の医薬賦形剤を適宜適量添加することができる。

20

【0040】

前記外層の被覆量は、薬物含有粒子に対して、例えば1重量%以上200重量%以下、他の態様として1重量%以上100重量%以下、更なる態様として5重量%以上40重量%以下である。また、粒子状組成物の全体の重量に対する外層の割合は、例えば1重量%以上50重量%以下、他の態様として1重量%以上25重量%以下、更なる態様として5重量%以上10重量%以下である。

【0041】

本発明の粒子状医薬組成物は、各種医薬品製剤とすることができる。医薬品製剤としては、例えば、散剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、口腔内崩壊錠等が挙げられる。

30

以下に本発明の粒子状医薬組成物を含有させた口腔内崩壊錠に関して説明するが、本発明の医薬品製剤を限定するものではない。

【0042】

本発明において、「口腔内崩壊錠」とは、水を摂取せずに錠剤を服用した場合、口腔内で実質的に唾液のみにより2分以内、他の態様として1分以内、更なる態様として45秒以内に崩壊する錠剤、その他錠剤に類する製剤を意味する。

本発明の粒子状医薬組成物はこのような口腔内崩壊錠に含有させることができ、例えば、国際公開第WO95/20380号パンフレット(米国対応特許第5576014号明細書)、国際公開第WO2002/92057号パンフレット(米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書)、米国特許第4305502号明細書、米国特許第4371516号明細書、特許第2807346号(米国対応特許第5466464号明細書)、特開平5-271054号公報(欧州対応特許第553777号明細書)、特開平10-182436号公報(米国対応特許第5958453号明細書)、特許第3412694号(米国対応特許第5223264号明細書)、国際公開第WO98/02185パンフレット(米国対応特許第6287596号明細書)、及び国際公開第WO2008/032767号パンフレット(米国対応特許出願公開第2008/0085309号明細書)に記載の公知の口腔内崩壊錠の薬物として該粒子状医薬組成物を適用し、該公報に記載の口腔内崩壊錠基剤を用い、該公報記載の方法に従い、口腔内崩壊錠とすることができる。このように粒子状医薬組成物を含有する口腔内崩壊錠としては、特許第3412694号明細書(米国対応特許第5223264号明細書)、特開2003-55197号公報に記載された口腔内崩壊錠が挙げられ、本発明の粒子状医薬組成物はこれらの口腔内崩壊錠に含有させることができる。

40

50

【 0 0 4 3 】

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

10

【 0 0 4 4 】

通常打錠タイプの場合は、国際公開第W095/20380号パンフレット（米国対応特許第5576014号明細書）、国際公開第W02002/92057号パンフレット（米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書）、特開平10-182436号公報（米国対応特許第5958453号明細書）、特開平9-48726号公報特開平8-19589号公報（米国対応特許第5672364号明細書）、特許2919771号、特許3069458号（米国対応特許第5501861号明細書、米国対応特許第5720974号明細書）、国際公開第W02008/032767号パンフレット（米国対応特許出願公開第2008/0085309号明細書）に開示されているように、通常の打錠工程を経て調製するものである。本発明の粒子状医薬組成物を含有する通常打錠タイプの口腔内崩壊錠を調製するには、例えば国際公開第W095/20380号パンフレット（米国対応特許第5576014号明細書）、特許2919771号明細書に開示されているように、本発明の粒子状医薬組成物と成形性の低い糖類などの賦形剤とを、成形性の高い糖類または水溶性高分子の溶液または懸濁液を用いて造粒後、この造粒物を圧縮成形して圧縮成形物とするか、さらに該圧縮成形物を加湿乾燥して口腔内崩壊錠を製することができる。また、国際公開第W099/47124号パンフレット（米国対応特許第6589554号明細書）に示されているような通常打錠タイプの口腔内崩壊錠を調製するには、例えば本発明の粒子状医薬組成物と結晶性の糖類などの賦形剤と、非晶質の糖類を用いて圧縮成形後、加湿乾燥して口腔内崩壊錠を製することができる。さらに、国際公開第W02002/92057号パンフレット（米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書）に開示されているような通常打錠タイプの口腔内崩壊錠を調製するには、例えば本発明の粒子状医薬組成物と賦形剤と、前記賦形剤よりも融点の低い糖類との混合物を圧縮成形後、加熱して、融点の低い糖類が溶融して固化することにより架橋を形成して口腔内崩壊錠を調製することができる。このような加湿乾燥あるいは加熱処理により、口腔内崩壊錠の錠剤強度を向上させることができる。さらに、国際公開第W02008/032767号パンフレット（米国対応特許出願公開第2008/0085309号明細書）に開示されているような通常打錠タイプの口腔内崩壊錠を調製するには、例えば、本発明の粒子状医薬組成物と賦形剤と、化度が30%以上60%以下である加工したデンプン類との混合物を圧縮成形して口腔内崩壊錠を調製することができる。

20

30

40

【 0 0 4 5 】

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

【 0 0 4 6 】

ここで「成形性の低い糖類」とは、例えば糖類150mgを直径8mmの杵を用いて打錠圧10kg/cm²以上50kg/cm²以下で打錠したとき、錠剤の硬度が0kP以

50

上 2 k p 以下を示すものを意味し、また「成形性の高い糖類」とは同様の方法による硬度が、2 k p 以上を示すものを意味する。成形性の低い糖類は、医薬的に許容されるものであり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖、キシリトール、エリスリトール等を挙げることが出来る。これらの 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることも可能である。成形性の高い糖類は、医薬的に許容されるものであり、例えばマルトース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース等を挙げることが出来る。かかる糖類についても、1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることも可能である。

【0047】

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

10

【0048】

また、「融点の高い糖類」は、医薬的に許容されるものであり、例えばキシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、ブドウ糖、白糖、マルチトール、マンニトール等を挙げることが出来る。これらの 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることも可能である。「融点の低い糖類」は、医薬的に許容されるものであり、例えばキシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、ブドウ糖、白糖、マルチトール、マンニトール等を挙げることが出来る。かかる糖類についても、1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることも可能である。口腔内崩壊錠用結合剤としては、マルチトール、コポリビドン等を挙げることが出来る。かかる結合剤についても、1 種または 2 種以上を適宜組み合わせることも可能である。

20

【0049】

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

【0050】

また、「化」とは、デンプンに物理的処理を加えることで分子間に水が入り込んで膨潤化（糊化）することを意味し、化度が増加すると化が進んだことになる。加工したデンプンとして、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、タピオカデンプン等を挙げることができる。

30

【0051】

本発明の粒子状医薬組成物を含有させた口腔内崩壊錠に用いられる賦形剤の配合量は、本発明の粒子状医薬組成物の配合量及び / または錠剤の大きさ等に応じて適宜調整されるが、通常 1 錠当たり 20 mg 以上 1000 mg 以下が好ましく、他の態様として 50 mg 以上 900 mg 以下であり、更なる態様として 100 mg 以上 800 mg 以下が好適である。

【0052】

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

40

【0053】

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

【0054】

また口腔内崩壊錠に本発明の粒子状医薬組成物を含有させる場合、口腔内崩壊錠全体の

50

0.5重量%以上90重量%以下相当の粒子状医薬組成物を含有させることができる。好ましくは1重量%以上80重量%以下であり、他の態様として5重量%以上60重量%以下相当である。

【0055】

以下に本発明の粒子状医薬組成物の製造法を説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

本発明の粒子状医薬組成物は、例えば、コーティング、乾燥、熱処理、打錠等、自公知の方法により製造可能である。

本発明の粒子状医薬組成物を得るには、薬物を含有する核に対して本発明における被膜物質を被覆する。薬物を含有する核としては、薬物のみからなる粒子を用いることもできる。また公知の技術を用いて、薬物と1種または2種以上の添加物からなる粒子を製造し、それを用いてもよい。薬物と添加物からなる粒子の製造は、例えば薬物と適当な賦形剤（例えば結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプン等）とを混合し、必要に応じて結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース等）を加えて、造粒し、整粒、乾燥してもよい。また適当な核となる添加物粒子（例えば結晶セルロース（粒）（微結晶セルロースとして記載している場合がある）、精製白糖球状顆粒、白糖・デンプン球状顆粒等）に薬物と結合剤を溶解または分散した液を噴霧してもよい。

【0056】

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

また、薬物を含有する核の外側に中間層を被覆、あるいは本発明の粒子状医薬組成物に更に医薬賦形剤をコーティング後、本発明における被膜物質を被覆してもよい。

【0057】

好ましいコーティングの噴霧速度は、製造方法または製造するスケールにより異なるが、流動層造粒法により1kgスケールで製造するとき、2g/min以上8g/min以下であり、他の態様として、5g/min以上7g/min以下である。

薬物を含有する核に対して、中間層あるいは水浸入量制御層を被覆する際の好ましい品温は15以上60以下であり、他の態様として15以上45以下である。

薬物含有粒子に被覆した粒子状医薬組成物は、乾燥、熱処理などを施しても良い。

【0058】

本発明における粒子状医薬組成物の粒径は、最長径が2mm以下であれば特に制限されない。口腔内崩壊錠に含有させる場合に関しては、服用時に砂のようなザラツキ感を不快に感じなければ特に限定されないが、好ましくは平均粒子径は350 μ m以下に調製される。他の態様として平均粒子径は1 μ m以上350 μ m以下であり、更なる態様として20 μ m以上350 μ m以下である。

【0059】

打錠方法としては、薬物含有粒子と適当な添加剤を混合後に圧縮成形し錠剤を得る直接打錠法、薬物含有粒子と添加剤を混合後に結合剤液を噴霧し造粒する湿式造粒や薬物含有粒子と適当な低融点物質を混合後に加温し造粒する溶融造粒などの後に打錠する方法が挙げられる。

打錠装置としては、例えばロータリー打錠機、単発打錠機などが挙げられるが、通常製薬学的に圧縮成形物（好適には錠剤）が製造される方法であれば、装置とも特に限定されない。

【0060】

本発明のメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミ

10

20

30

40

50

ノエチル共重合体および水溶性高分子物質の使用としては、苦味を有する薬物含有粒子に被覆し、圧縮成形後も放出速度の変化を低減する経口投与用粒子状医薬組成物を製造するためのメタクリル酸メチル・メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体および水溶性高分子物質の使用であり、発明の詳細な説明については本発明の粒子状医薬組成物の説明を引用する。

【0061】

以下に本発明の粒子状医薬組成物を含有する口腔内崩壊錠の製造法を説明する。

一例として国際公開第W095/20380号パンフレット（米国対応特許第5576014号明細書）に記載された口腔内崩壊錠の場合を挙げると、本発明の粒子状医薬組成物と成形性の低い糖類を混合して、かかる混合物を成形性の高い糖類を結合剤として噴霧して被覆及び/または造粒して、該造粒物を圧縮成形する工程を採用することが出来る。さらに調製した成形物の硬度を高めるために、加湿、乾燥の工程を採用することが出来る。「加湿」は、含まれる糖類の見かけの臨界相対湿度により決定されるが、通常その臨界相対湿度以上に加湿する。例えば、湿度として30RH%以上100RH%以下であり、他の態様として50RH%以上90RH%以下である。このときの温度は15以上50以下であることが好ましく、他の態様として20以上40以下である。処理時間は1時間以上36時間以下であり、他の態様として12時間以上24時間以下である。「乾燥」は、加湿により吸収した水分を除去する工程であれば特に限定されない。例えば乾燥の温度条件として、10以上100以下を設定でき、他の態様として20以上60以下、更なる態様として25以上40以下を設定することができる。処理時間は、0.5時間以上6時間以下とすることができ、他の態様として1時間以上4時間以下とすることが出来る。

10

20

【0062】

加えて一例として国際公開第W02002/92057号パンフレット（米国対応特許出願公開第2003/099701号明細書）に記載された口腔内崩壊錠の場合を挙げると、本発明の粒子状医薬組成物、融点の高い賦形剤、融点の低い糖類を混合して、かかる混合物を口腔内崩壊錠用結合剤で噴霧して被覆及び/または造粒して、該造粒物を圧縮成形することも出来る。融点の高い賦形剤と低い糖類を組み合わせる場合、調製した成形物の硬度を高めるために、加熱の工程を採用することも出来る。「加熱」は、含まれる融点の低い糖類の融点により決定されるが、通常低い糖類の融点以上で高い賦形剤の融点未満の温度に加熱する。処理時間は、0.5分以上120分以下とすることが出来る、他の態様として1分以上60分以下とすることが出来る。

30

【実施例】

【0063】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また、各層に番号をつけているが、この番号は本発明を制限するものではない。

【0064】

実施例1

アトルバスタチンカルシウム三水和物は日本特許第3296564号明細書（W097/03959）の実施例に従って製造された結晶性形態Iのアトルバスタチンを用いた。

40

【表1】

核	結晶セルロース（粒）	26.0 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	10.8 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	メチルセルロース	2.6 mg
第3層	クエン酸ナトリウム	13.7 mg
	メチルセルロース	13.7 mg
第4層	メチルセルロース	4.1 mg

10

【0065】

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）（日光ケミカルズ社製、製品名ニッコールSLS、以下同じ）208.3gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（信越化学工業社製、製品名TC-5E、以下記載無い場合同じ）83.4gを精製水 2000gに溶解した液に、アトルバスタチンカルシウム三水和物（ファイザー社製、以下同じ）208.3gを攪拌下添加して、分散液を調製した。調製した分散液を流動層造粒装置（Glatt社製、製品名GPCG-1、以下同じ）を用いて、結晶セルロース（粒）（旭化成ケミカルズ社製、製品名CP-102Y、以下同じ）500gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

20

【0066】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子950.0gに対し、メチルセルロース（信越化学工業社製、製品名 SM-4、以下同じ）47.5gを精製水 1140.0gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量6.6g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

30

【0067】

(3) 第3層の調製

第2層を被覆した粒子600.0gに対して、クエン酸ナトリウム二水和物（和光純薬社製、以下同じ）170.9gおよびメチルセルロース150.0gを精製水3964.8gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第3層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量6.5g/min、噴霧空気圧0.25MPa）。

【0068】

(4) 第4層の調製

第3層を被覆した粒子900.0gに対して、メチルセルロース45.0gを精製水1080.0gに溶解した液を流動層造粒装置を用いて噴霧し、第4層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量6.6g/min、噴霧空気圧0.25MPa）。

40

【0069】

【表2】

第5層	オイドラギットE	7.9 mg
	タルク	4.5 mg
	HPMC	0.6 mg

【0070】

50

(5) 第5層の調製

HPMC 2.0gを精製水171.0gに溶解した液にメタノール 684.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてメタクリル酸メチル・メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（オイドラギットE）（エポニックデグザGmbH社製、製品名オイドラギットE100、以下同じ）27.4gを添加し溶解させ、タルク（松村産業社製、製品名ハイファイラー、以下同じ）15.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.2MPa）。

【0071】

マンニトール（ROQUETTE社製、製品名PEARLITOL 50C）557.8gおよびマルトース（林原商事製、製品名サンマルトS）6.5gの混合物を、流動層造粒装置を用いて、マルトース水溶液（マルトース 51.6gを含む）258gで造粒し、口腔内崩壊錠用の造粒物を調製した。この造粒物395.9mgと本発明の粒子状医薬組成物99.0mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフ（島津製作所製、AGS-20KNG、以下同じ）を用いて、各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【0072】

実施例 2

【表 3】

第5層	オイドラギットE	15.7 mg
	タルク	9.0 mg
	HPMC	1.1 mg

【0073】

HPMC 3.9gを精製水342.0gに溶解した液に、メタノール 1368.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 54.8gを添加し溶解させ、タルク31.3gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例 1 で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.2MPa）。

【0074】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物447.5mgと本発明の粒子状医薬組成物111.9mgを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて、各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【0075】

実施例 3

【表 4】

第5層	オイドラギットE	21.0 mg
	タルク	12.0 mg
	HPMC	1.5 mg

【0076】

HPMC 5.2gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 73.0gを添加

10

20

30

40

50

し溶解させ、タルク41.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、実施例1で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.2MPa）。

【0077】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物481.9mgと本発明の粒子状医薬組成物120.5mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【0078】

実施例4

【表5】

第5層	オイドラギットE	7.7 mg
	タルク	4.4 mg
	HPMC	0.9 mg

【0079】

HPMC 3.1gを精製水171.0gに溶解した液に、溶解後メタノール684.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 26.7gを添加し溶解させ、タルク15.3gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、実施例1で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は230 μmであった。

【0080】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物395.9mgと本発明の粒子状医薬組成物99.0mgとを混合し、この混合物を直径11mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【0081】

実施例5

【表6】

第5層	オイドラギットE	15.3 mg
	タルク	8.8 mg
	HPMC	1.8 mg

【0082】

HPMC 6.1gを精製水342.0gに溶解した液に、メタノール1368.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 53.4gを添加し溶解させ、タルク30.5gを添加し分散させた。この分散液を、実施例1で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して、流動層造粒装置を用いて、噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は244 μmであった。

【0083】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物447.5mgと本発明の粒子状医薬組成物111.9mgとを混合し、この混合物を直径11mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

実施例 6

【 表 7 】

第5層	オイドラギットE	20.4 mg
	タルク	11.7 mg
	HPMC	2.3 mg

【 0 0 8 5 】

HPMC 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例 1 で調製した第4層を薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は251 μmであった。

10

【 0 0 8 6 】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物481.9mgと本発明の粒子状医薬組成物120.5 mgとを混合し、この混合物を直径11mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

20

【 0 0 8 7 】

実施例 7

【 表 8 】

第5層	オイドラギットE	7.5 mg
	タルク	4.3 mg
	HPMC	1.1 mg

30

【 0 0 8 8 】

HPMC 3.8gを精製水171.0gに溶解した液にメタノール684.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 26.3gを添加し溶解させ、タルク15.0gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、実施例 1 で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は241 μmであった。

【 0 0 8 9 】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物395.9mgと本発明の粒子状医薬組成物99.0mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

40

【 0 0 9 0 】

実施例 8

【表 9】

第5層	オイドラギットE	15.1 mg
	タルク	8.6 mg
	HPMC	2.2 mg

【0091】

HPMC 7.5gを精製水342.0gに溶解した液に、メタノール1368.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 52.5gを添加し溶解させ、タルク30.0gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、実施例1で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は240 μmであった。

10

【0092】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物447.5mgと本発明の粒子状医薬組成物111.9mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

20

【0093】

実施例 9

【表 10】

第5層	オイドラギットE	20.1 mg
	タルク	11.5 mg
	HPMC	2.9 mg

【0094】

HPMC 10.0gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 70.0gを添加し溶解させ、タルク40.0gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、実施例1で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は248 μmであった。

30

【0095】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物481.9mgと本発明の粒子状医薬組成物120.5mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

40

【0096】

実施例 10

【表 1 1】

核	結晶セルロース (粒)	26.0 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	10.8 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	メチルセルロース	34.0 mg
第3層	オイドラギットE	20.4 mg
	タルク	11.7 mg
	HPMC	2.3 mg

10

【 0 0 9 7 】

(1) 第2層の調製

実施例 1 にて調製した第1層を被覆した粒子300.0gに対し、メチルセルロース 196.1gを精製水 4707.0gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製した (流動層造粒装置条件: 送液量6.6g/min、噴霧空気圧0.25MPa)。

【 0 0 9 8 】

(2) 第3層の調製

HPMC 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液 (水・アルコール混液) を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて第2層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した (流動層造粒装置条件: 送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa)。得られた粒子状医薬組成物の平均粒子径は247 μmであった。

20

【 0 0 9 9 】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物481.9mgと本発明の粒子状医薬組成物120.5 mgとを混合し、この混合物を直径11mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力 (2.0kN、3.0kNおよび5.0kN) で打錠して、本発明の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

30

【 0 1 0 0 】

実施例 1 1

【表 1 2】

核	結晶セルロース (粒)	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	12.1 mg
	タルク	3.5 mg
	HPMC	1.4 mg

40

【 0 1 0 1 】

50

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム180.0gおよびHPMC 120.0gを精製水2400.0gに溶解した液に、アトルバスタチンカルシウム三水和物300.0gを攪拌下添加し、分散液を調製した。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース（粒）500.0gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒条件：送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0102】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子670.0gに対し、クエン酸ナトリウム二水和物114.5gおよびメチルセルロース100.5gを精製水2656.4gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.28MPa）。

10

【0103】

(3) 第3層の調製

HPMC 9.28gを精製水432.0gに溶解した液にメタノール 1727.4gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 81.2gを添加し溶解させ、タルク23.2gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて第2層を被覆した粒子284.2gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0104】

(4) 第4層の調製

マンニトール15.0gを精製水135.0gに溶解した。このマンニトール溶液を、流動層造粒装置を用いて第3層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物（マスキング粒子）を製造した（流動層造粒条件：送液量5.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。

20

【0105】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物248.8mg、ステアリン酸マグネシウム（メルク社製）3.1mgおよび調製したマスキング粒子62.2mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0kNで打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【0106】

実施例12

30

【表13】

核	結晶セルロース（粒）	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	12.3 mg
	タルク	3.5 mg
	HPMC	1.1 mg

40

【0107】

(1) 第3層の調製

HPMC 7.8gを精製水440.0gに溶解した液にメタノール1760.2gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 84.0gを添加し溶解させ、タルク24.0gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて

50

実施例 11 で調製した第2層を被覆した粒子289.5gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0108】

(2)第4層の調製

マンニトール15.0gを精製水135.0gに溶解した。このマンニトール溶液を、流動層造粒装置を用いて第3層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物（マスキング粒子）を製造した（流動層造粒条件：送液量5.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。

【0109】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用造粒物248.4mg、ステアリン酸マグネシウム3.2mgおよび調製したマスキング粒子62.1mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0kNで打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【0110】

実施例 13

【表 14】

核	結晶セルロース（粒）	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	10.0 mg
	タルク	5.7 mg
	HPMC	1.2 mg

【0111】

(1)第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム3.25kgおよびHPMC 2.17kgを精製水43.36kgに溶解した液に、アトルバスタチンカルシウム三水和物5.42kgを攪拌下添加し、分散液を調製した。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース（粒）5.42kgに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒条件：送液量80g/min、噴霧空気圧0.35MPa）。

【0112】

(2)第2層の調製

第1層を被覆した粒子7.8kgに対し、クエン酸ナトリウム二水和物1.33kgおよびメチルセルロース1.17kgを精製水30.96kgに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒条件：送液量90g/min、噴霧空気圧0.35MPa）。

【0113】

(3)第3層の調製

精製水15.67kg、メタノール 62.67kgからなる混液にHPMC 0.28kg、オイドラギットE 2.45kgさらにタルク1.4kgを添加し分散液を調製した。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、第2層を被覆した粒子10.30kgに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒条件：送液量90g/min、噴霧空気圧0.45MPa）。

【0114】

(4)第4層の調製

マンニトール0.72kgを精製水6.28kgに溶解した。このマンニトール溶液を、流動層造粒装置を用いて第3層を被覆した粒子14.43kgに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物（

マスキング粒子)を製造した(流動層造粒条件:送液量100g/min、噴霧空気圧0.35MPa)。

【0115】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物236.9mgおよび調製したマスキング粒子63.1mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて各種圧力(2.0kN、3.0kN)で打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【0116】

実施例14

【表15】

核	結晶セルロース(粒)	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	10.0 mg
	タルク	5.7 mg
	HPMC(TC-5S)	1.2 mg

10

20

【0117】

(1)第2層の調製

実施例13で調製した第1層を被覆した粒子710.0gに対し、クエン酸ナトリウム二水和物121.4gおよびメチルセルロース106.5gを精製水2815gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製した(流動層造粒条件:送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa)。

【0118】

(2)第3層の調製

HPMC(信越化学工業社製、製品名TC-5S)8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液(水・アルコール混液)を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて調製した第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した(流動層造粒条件:送液量6.2g/min、噴霧空気圧0.22MPa)。

30

【0119】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物225.0mgおよび調製したマスキング粒子59.2mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて各種圧力(2.0kN、3.0kN)で打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

40

【0120】

実施例15

【表 1 6】

核	結晶セルロース（粒）	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	10.0 mg
	タルク	5.7 mg
	HPC-SL	1.2 mg

10

【 0 1 2 1 】

(1) 第3層の調製

ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製、製品名HPC-SL）8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例 1 4 で調製した第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。

20

【 0 1 2 2 】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用造粒物225.0mgおよび調製したマスキング粒子59.2mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kN）で打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【 0 1 2 3 】

実施例 1 6

【表 1 7】

30

核	結晶セルロース（粒）	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	10.0 mg
	タルク	5.7 mg
	PVA (EG-05)	1.2 mg

40

【 0 1 2 4 】

(1) 第3層の調製

ポリビニルアルコール（日本合成化学社製、製品名ゴーセノールEG-05）8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例 1 4 で調製した第

50

2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.22MPa）。

【0125】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物225.0mgおよび調製したマスキング粒子59.2mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kN）で打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【0126】

実施例17

【表18】

核	結晶セルロース（粒）	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	10.0 mg
	タルク	5.7 mg
	Kollicoat IR	1.2 mg

10

20

30

【0127】

(1) 第3層の調製

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（BASF製、製品名 Kollicoat IR）8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例14で調製した第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa）。

【0128】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物225.0mgおよび調製したマスキング粒子59.2mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kN）で打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【0129】

実施例18

【表 19】

核	結晶セルロース (粒)	10.8 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.9 mg
	メチルセルロース	4.9 mg
第3層	オイドラギットE	10.0 mg
	タルク	5.7 mg
	PVP-K30	1.2 mg

10

【0130】

(1) 第3層の調製

ポリビニルピロリドン (和光製、製品名 ポリビニルピロリドンK30) 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液 (水・アルコール混液) を調製した。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例14で調製した第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造した (流動層造粒条件: 送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa)。

20

【0131】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物225.0mgおよび調製したマスキング粒子59.2mgをよく混合し、直径9.5mmの臼に充填後、オートグラフを用いて各種圧力 (2.0kN、3.0kN) で打錠し、口腔内崩壊錠を製造した。

【0132】

実施例19

【表 20】

30

核	結晶セルロース (粒)	10.0 mg
第1層	フルルビプロフェン	10.0 mg
	SLS	6.0 mg
	HPMC	4.0 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.5 mg
	メチルセルロース	4.5 mg
第3層	オイドラギットE	9.3 mg
	タルク	5.3 mg
	HPMC	1.1 mg

40

【0133】

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム180.0gおよびHPMC 120.0gを精製水2400.0gに溶解した液に、フルルビプロフェン300.0gを攪拌下添加し、分散液を調製する。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース (粒) 300.0gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製する (流動層造粒条件: 送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa)。

50

【 0 1 3 4 】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子670.0gに対し、クエン酸ナトリウム二水和物114.5gおよびメチルセルロース100.5gを精製水2656.4gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製する（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.28MPa）。

【 0 1 3 5 】

(3) 第3層の調製

HPMC 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製する。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させる。この分散液を、流動層造粒装置を用いて第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造する（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

10

【 0 1 3 6 】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物218.4mgおよび調製したマスキング粒子54.6mgをよく混合し、直径9.0mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0kNで打錠し、口腔内崩壊錠を製造する。

【 0 1 3 7 】

実施例 2 0

【 表 2 1 】

20

核	結晶セルロース（粒）	10.0 mg
第1層	イブプロフェン	10.0 mg
	SLS	6.0 mg
	HPMC	4.0 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.5 mg
	メチルセルロース	4.5 mg
第3層	オイドラギットE	9.3 mg
	タルク	5.3 mg
	HPMC	1.1 mg

30

【 0 1 3 8 】

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム180.0gおよびHPMC 120.0gを精製水2400.0gに溶解した液に、イブプロフェン300.0gを攪拌下添加し、分散液を調製する。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース（粒）300.0gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製する（流動層造粒条件：送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

40

【 0 1 3 9 】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子670.0gに対し、クエン酸ナトリウム二水和物114.5gおよびメチルセルロース100.5gを精製水2656.4gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製する（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.28MPa）。

【 0 1 4 0 】

(3) 第3層の調製

HPMC 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製する。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し

50

溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させる。この分散液を、流動層造粒装置を用いて第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造する（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0141】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物218.4mgおよび調製したマスキング粒子54.6mgをよく混合し、直径9.0mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0kNで打錠し、口腔内崩壊錠を製造する。

【0142】

実施例2 1

【表22】

10

核	結晶セルロース（粒）	10.0 mg
第1層	ナプロキセン	10.0 mg
	SLS	6.0 mg
	HPMC	4.0 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.5 mg
	メチルセルロース	4.5 mg
第3層	オイドラギットE	9.3 mg
	タルク	5.3 mg
	HPMC	1.1 mg

20

【0143】

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム180.0gおよびHPMC 120.0gを精製水2400.0gに溶解した液に、ナプロキセン300.0gを攪拌下添加し、分散液を調製する。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース（粒）300.0gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製する（流動層造粒条件：送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

30

【0144】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子670.0gに対し、クエン酸ナトリウム二水和物114.5gおよびメチルセルロース100.5gを精製水2656.4gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製する（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.28MPa）。

【0145】

(3) 第3層の調製

HPMC 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液（水・アルコール混液）を調製する。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させる。この分散液を、流動層造粒装置を用いて第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造する（流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

40

【0146】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物218.4mgおよび調製したマスキング粒子54.6mgをよく混合し、直径9.0mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0kNで打錠し、口腔内崩壊錠を製造する。

【0147】

実施例2 2

【表 2 3】

核	結晶セルロース (粒)	10.0 mg
第1層	ケトプロフェン	10.0 mg
	SLS	6.0 mg
	HPMC	4.0 mg
第2層	クエン酸ナトリウム	4.5 mg
	メチルセルロース	4.5 mg
第3層	オイドラギットE	9.3 mg
	タルク	5.3 mg
	HPMC	1.1 mg

10

【 0 1 4 8 】

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム180.0gおよびHPMC 120.0gを精製水2400.0gに溶解した液に、ケトプロフェン300.0gを攪拌下添加し、分散液を調製する。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース (粒) 300.0gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製する (流動層造粒条件：送液量6.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa)。

20

【 0 1 4 9 】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子670.0gに対し、クエン酸ナトリウム二水和物114.5gおよびメチルセルロース100.5gを精製水2656.4gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製する (流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.28MPa)。

【 0 1 5 0 】

(3) 第3層の調製

HPMC 8.1gを精製水456.0gに溶解した液にメタノール1824.0gを添加・混合し、HPMC液 (水・アルコール混液) を調製する。このHPMC液に、続いてオイドラギットE 71.2gを添加し溶解させ、タルク40.7gを添加し分散させる。この分散液を、流動層造粒装置を用いて第2層を被覆した粒子300.0gに対して噴霧し、本発明の粒子状医薬組成物を製造する (流動層造粒条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa)。

30

【 0 1 5 1 】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用造粒物218.4mgおよび調製したマスキング粒子54.6mgをよく混合し、直径9.0mmの臼に充填後、オートグラフを用いて圧力 2.0kNで打錠し、口腔内崩壊錠を製造する。

【 0 1 5 2 】

比較例 1

40

【表 2 4】

第5層	オイドラギットE	8.6 mg
	タルク	4.3 mg

【 0 1 5 3 】

オイドラギットE 30.0gを精製水171.0gおよびメタノール684.0gの混液に溶解させ、タルク15.0gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて実施例1で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、比較例1の粒子状医薬組成物を製造した (流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.18MPa)。

50

【 0 1 5 4 】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物395.9mgと比較例 1 の粒子状医薬組成物99.0mgとをよく混合し、この混合物を直径11mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、比較例 1 の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【 0 1 5 5 】

比較例 2

【表 2 5】

第5層	オイドラギットE	7.7 mg
	タルク	4.4 mg
	トリアセチン	0.8 mg

10

【 0 1 5 6 】

トリアセチン2.7gを精製水171.0gおよびメタノール 684.0gの混合液に添加しトリアセチン液（水・アルコール混液）を調製した。このトリアセチン液にオイドラギットE 26.9gを添加し溶解させ、タルク15.4gを加添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、実施例 1 で調製した第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧し、比較例 2 の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量8.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。得られたマスキング粒子の平均粒子径は219 μmであった。

20

【 0 1 5 7 】

実施例 1 で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物395.9mgと比較例 2 の粒子状医薬組成物99.0mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、比較例 2 の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【 0 1 5 8 】

比較例 3

【表 2 6】

核	結晶セルロース（粒）	16.7 mg
第1層	コハク酸ソリフェナシン	10.0 mg
	マクロゴール6000	3.3 mg
第2層	リン酸二水素ナトリウム	7.5 mg
	メチルセルロース	7.5 mg
第3層	オイドラギットNE	4.5 mg
	タルク	2.6 mg

30

40

【 0 1 5 9 】

(1) 第1層

コハク酸ソリフェナシン333.3gおよびマクロゴール6000（三洋化成工業製、以下同じ）111.1gをメタノール 552.6gと精製水552.6gの混合液に溶解し薬物溶液を調製した。調製した薬物溶液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース（粒）555.6gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量6.1g/min、噴霧空気圧0.24MPa）。

【 0 1 6 0 】

(2) 第2層

第1層を被覆した粒子666.6gに対し、リン酸二水素ナトリウム二水和物（関東化学製）2

50

16.7gおよびメチルセルロース166.7gを精製水4378.1に溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量7.2g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0161】

(3) 第3層

オイドラギットNE30D 33.3gと精製水356.7gの混合液にタルク10.0gを分散させた。この分実気を、流動層造粒装置を用いて、第2層を被覆した粒子200.0gに対して噴霧し、比較例3の粒子状医薬組成物を製造した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0162】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物255.0mgと比較例3の粒子状医薬組成物45.0mgとを混合し、この混合物を直径9.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて各種圧力（2.0、3.0kN）で打錠して、比較例3の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

【0163】

比較例4

【表27】

核	結晶セルロース（粒）	21.7 mg
第1層	アトルバスタチンカルシウム三水和物	10.8 mg
	SLS	6.5 mg
	HPMC	4.3 mg
第2層	メチルセルロース	2.2 mg
第3層	クエン酸ナトリウム	11.4 mg
	メチルセルロース	11.4 mg
第4層	メチルセルロース	3.4 mg
第5層	オイドラギットE	11.0 mg
	タルク	6.3 mg
第6層	HPMC	8.9 mg

【0164】

(1) 第1層の調製

ラウリル硫酸ナトリウム135.0gおよびHPMC 90.0gを精製水 1800.0gに溶解した液に、アトルバスタチンカルシウム三水和物225.0gを攪拌下添加して、分散液を調製した。調製した分散液を流動層造粒装置を用いて、結晶セルロース（粒）500gに噴霧し、第1層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【0165】

(2) 第2層の調製

第1層を被覆した粒子800.0gに対し、メチルセルロース40.0gを精製水960.0gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第2層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量5.0g/min、噴霧空気圧0.23MPa）。

【0166】

(3) 第3層の調製

第2層を被覆した粒子400gに対して、クエン酸ナトリウム二水和物114.0gおよびメチルセルロース100.0gを精製水2643.2gに溶解した液を、流動層造粒装置を用いて噴霧し、第3層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量7.0g/min、噴霧空気圧0.25MPa）。

a)。

【 0 1 6 7 】

(4) 第4層の調製

第3層を被覆した粒子600.0gに対して、メチルセルロース30.0gを精製水720.0gに溶解した液を流動層造粒装置を用いて噴霧し、第4層を被覆した粒子を調製した（流動層造粒装置条件：送液量6.6g/min、噴霧空気圧0.25MPa）。

【 0 1 6 8 】

(5) 第5層の調製

精製水136.8gおよびメタノール1231.2gからなる混液にオイドラギットE 45.8gを添加し溶解させ、タルク26.2gを添加し分散させた。この分散液を、流動層造粒装置を用いて、第4層を被覆した薬物含有粒子300.0gに対して噴霧した（流動層造粒装置条件：送液量5.2g/min、噴霧空気圧0.22MPa）。

10

【 0 1 6 9 】

(6) 第6層の調製

HPMC 25.0gを精製水600.0gに添加し溶解させた。このHPMC溶液を、流動層造粒装置を用いて、第5層を被覆した薬物含有粒子250.0gに対して噴霧し比較例4の粒子状医薬組成物を調製した（流動層造粒装置条件：送液量5.0g/min、噴霧空気圧0.20MPa）。

【 0 1 7 0 】

実施例1で調製した口腔内崩壊錠用の造粒物391.2mgと比較例4の粒子状医薬組成物99.0mgとを混合し、この混合物を直径10.5mmの臼に充填した後、オートグラフを用いて、各種圧力（2.0kN、3.0kNおよび5.0kN）で打錠して、比較例4の粒子状医薬組成物を含有してなる口腔内崩壊錠を製造した。

20

【 0 1 7 1 】

実験例1

[粒子状医薬組成物の溶出試験]

実施例4～14、16～18または比較例1～3の粒子状医薬組成物（打錠前）及びそれらを含む口腔内崩壊錠（打錠後）について自動6連溶出試験機を用いて、日本薬局方溶出試験法第2法に従い溶出試験を行った。対照試料として、薬物を10mgを含む粒子を量り取った。試験液は水900mLを用いた。比較例3は日本薬局方崩壊試験第2液（JP2）900mLを用いた。なおパドルの回転数は100回転/分であった。

30

【 0 1 7 2 】

試験の結果得られた溶出プロファイルを図1～図18に示す。また、溶出プロファイルから算出した $T_{2\%}$ 、 $T_{50\%}$ 、 $D_{T_{2\%}}$ 、 $D_{T_{50\%}}$ 、 $D_{T_{2\%}}$ 溶出変化、 $D_{T_{50\%}}$ 溶出変化を表28～表36に示す。 $T_{2\%}$ は溶出率2%までの時間を表し、 $T_{50\%}$ は溶出率50%を超えるまでの時間を表し、 $D_{T_{2\%}}$ は打錠前 $T_{2\%}$ の時点での溶出率を表し、 $D_{T_{50\%}}$ は打錠前 $T_{50\%}$ の時点での溶出率を表す。溶出変化については以下の式から算出した。

$$D_{T_{2\%}} \text{溶出変化} (\%) = D_{T_{2\%}} - 2 (\%)$$

$$D_{T_{50\%}} \text{溶出変化} (\%) = D_{T_{50\%}} - 50 (\%)$$

【 0 1 7 3 】

【表 2 8】

	実施例4			
	0kN	2kN	3kN	5kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	1.0	—	—	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	2.6	—	—	—
打錠後 $D_{T2\%}$ (min)	—	3.6	5.4	5.5
打錠後 $D_{T50\%}$ (%)	—	53.6	57.1	59.5
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	—	1.6	3.4	3.5
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	—	3.6	7.1	9.5

10

【 0 1 7 4 】

【表 2 9】

	実施例5				実施例6			
	0kN	2kN	3kN	5kN	0kN	2kN	3kN	5kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	3.9	—	—	—	7.0	—	—	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	7.1	—	—	—	11.1	—	—	—
打錠後 $D_{T2\%}$ (min)	—	5.7	6.7	9.1	—	4.5	7.4	10.9
打錠後 $D_{T50\%}$ (%)	—	59.6	61.3	65.3	—	58.6	64.5	66.9
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	—	3.7	4.7	7.1	—	2.5	5.4	8.9
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	—	9.6	11.3	15.3	—	8.6	14.5	16.9

20

【 0 1 7 5 】

【表 3 0】

	実施例7				実施例8			
	0kN	2kN	3kN	5kN	0kN	2kN	3kN	5kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	0.4	—	—	—	1.2	—	—	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	2.1	—	—	—	4.0	—	—	—
打錠後 $D_{T2\%}$ (min)	—	1.2	2.3	3.8	—	1.7	2.0	3.1
打錠後 $D_{T50\%}$ (%)	—	49.6	51.4	54.3	—	46.3	50.4	51.8
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	—	-0.8	0.3	1.8	—	-0.3	0.0	1.1
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	—	-0.4	1.4	4.3	—	-3.7	0.4	1.8

40

【 0 1 7 6 】

【表 3 1】

	実施例9				実施例10			
	0kN	2kN	3kN	5kN	0kN	2kN	3kN	5kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	3.1	—	—	—	3.6	—	—	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	5.8	—	—	—	7.3	—	—	—
打錠後 $D_{T2\%}$ (min)	—	3.5	4.4	4.8	—	4.2	5.9	8.6
打錠後 $D_{T50\%}$ (%)	—	55.8	56.7	55.7	—	55.5	59.4	63.0
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	—	1.5	2.4	2.8	—	2.2	3.9	6.6
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	—	5.8	6.7	5.7	—	5.5	9.4	13.0

10

【 0 1 7 7 】

【表 3 2】

	実施例11		実施例12	
	0kN	2kN	0kN	2kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	7.3	—	15.2	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	12.3	—	21.4	—
打錠後 $D_{T2\%}$ (min)	—	7.4	—	10.0
打錠後 $D_{T50\%}$ (%)	—	55.4	—	53.9
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	—	5.4	—	8.0
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	—	5.4	—	3.9

20

【 0 1 7 8 】

【表 3 3】

	実施例13		実施例14		実施例16	
	2kN	3kN	2kN	3kN	2kN	3kN
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	8.4	12.0	7.0	4.6	10.5	17.5
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	11.5	13.9	13.8	9.0	14.9	19.6

30

【 0 1 7 9 】

【表 3 4】

	実施例17		実施例18	
	2kN	3kN	2kN	3kN
$D_{T2\%}$ 溶出変化 (%)	13.2	19.6	8.0	10.1
$D_{T50\%}$ 溶出変化 (%)	19.2	23.3	7.5	11.4

40

【 0 1 8 0 】

【表 3 5】

	比較例1				比較例2			
	0kN	2kN	3kN	5kN	0kN	2kN	3kN	5kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	16.9				13.9	—	—	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	29.0				28.2	—	—	—
打錠後 $D_{T_{2\%}}$ (min)	—	57.1	75.3	93.8	—	60.6	76.0	—
打錠後 $D_{T_{50\%}}$ (%)	—	96.7	98.6	98.7	—	98.4	99.2	—
$D_{T_{2\%}}$ 溶出変化 (%)	—	55.1	73.3	91.8	—	58.6	74.0	—
$D_{T_{50\%}}$ 溶出変化 (%)	—	46.7	48.6	48.7	—	48.4	49.2	—

10

【 0 1 8 1 】

【表 3 6】

	比較例3			
	0kN	2kN	3kN	5kN
打錠前 $T_{2\%}$ (min)	17.5	—	—	—
打錠前 $T_{50\%}$ (min)	24.7	—	—	—
打錠後 $D_{T_{2\%}}$ (min)	—	59.2	68.8	—
打錠後 $D_{T_{50\%}}$ (%)	—	81.2	87.4	—
$D_{T_{2\%}}$ 溶出変化 (%)	—	57.2	66.8	—
$D_{T_{50\%}}$ 溶出変化 (%)	—	31.2	37.4	—

20

【 0 1 8 2 】

30

実験例 2

溶出挙動の同等性を評価する指標として f_2 関数が知られている。 f_2 関数の値は次の式で表す。

【数 1】

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

40

ただし、 T_i 及び R_i はそれぞれ各時点における試験製剤および標準製剤の平均溶出率、 n は平均溶出率を比較する時点の数である。 f_2 関数の値が50以上のとき試験製剤は標準製剤と同等と判定される（出典：医薬品製造販売指針2008（じほう）272 - 277）。実施例 5、8、および比較例 1 で製した粒子状医薬組成物（打錠前）及びそれらを含む口腔内崩壊錠（2kN打錠後）について自動6連溶出試験機を用いて、日本薬局方溶出試験法第2法に従い溶出試験を行い f_2 関数で評価した。粒子状医薬組成物は、いずれも第4層までは同一処方であり、第5層中の水溶性高分子物質の配合量が異なるものである。第5層中

50

の水溶性高分子物質 H P M C 含有率と f 2 関数の関係、または第 5 層中の流動化剤であるタルク含有率と f 2 関数の関係をそれぞれ図 1 9、図 2 0 に示す。第 5 層中の H P M C 含有率依存的に f 2 関数の増加が認められたのに対し、第 5 層中のタルク含有率依存的な f 2 関数の変化は認められなかった。これは圧縮成形後の放出速度の変化の低減が、水溶性高分子物質 H P M C の添加により達成されることを示唆するものである。

【産業上の利用可能性】

【0183】

本発明は、苦味を有する薬物含有粒子を、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、および水溶性高分子物質を含む被膜物質により被覆されてなる、経口投与用粒子状医薬組成物、及び該粒子状医薬組成物を含有する口腔内崩壊錠、及び該粒子状医薬組成物を製造するためのメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体および水溶性高分子物質の使用に関するものである。

本発明は、不快な味を有する薬物による不快感を軽減し、コンプライアンスを向上させることが出来る。また、圧縮成形による粒子状医薬組成物の核部からの薬物溶出を低減することが出来る。更に、一定時間後に薬物が速やかに放出することによって消化管上部で薬物が放出し薬物が十分な薬効を発現することができる。

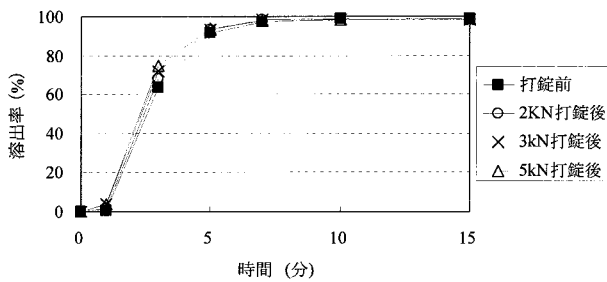
本発明は、幅広い物性を有する薬物に適用することが出来る。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

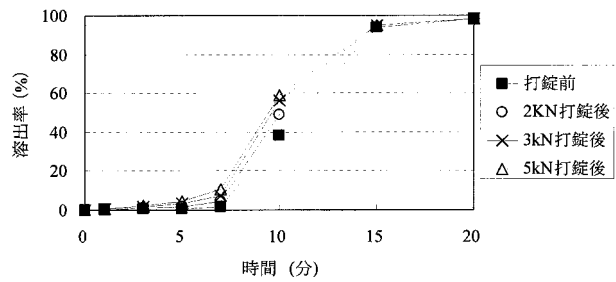
10

20

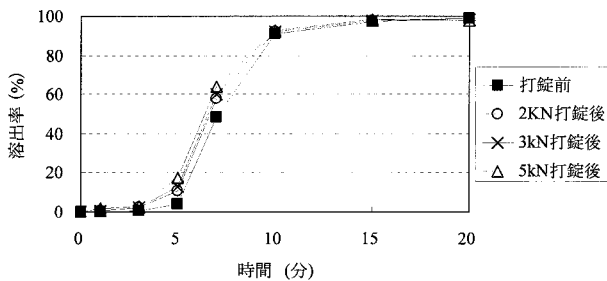
【図 1】



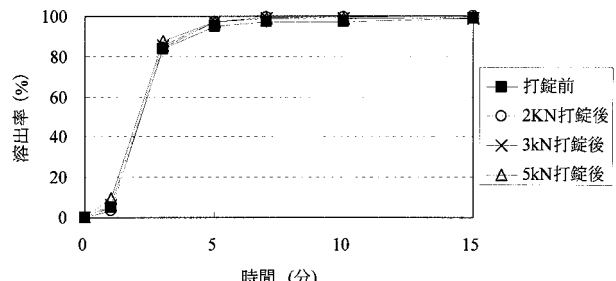
【図 3】



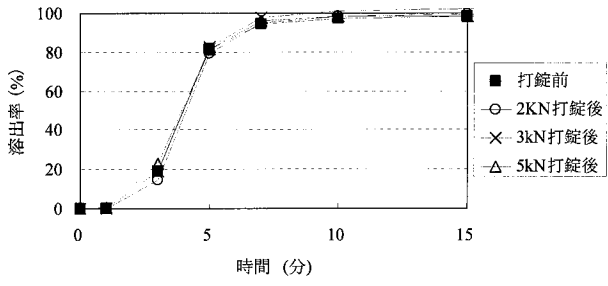
【図 2】



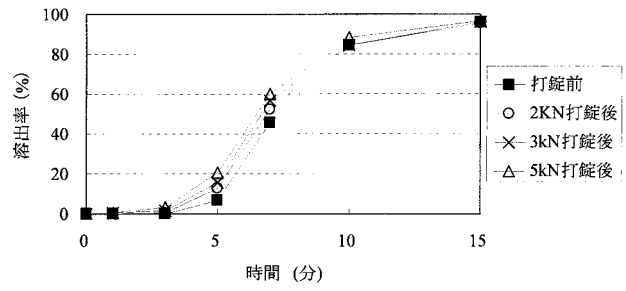
【図 4】



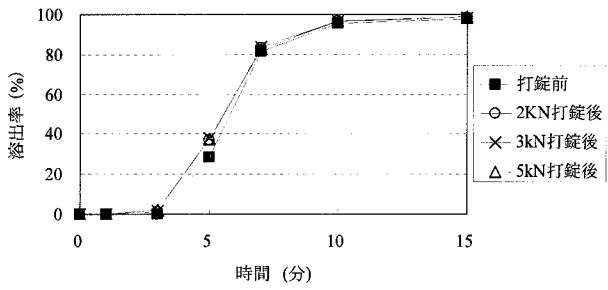
【 図 5 】



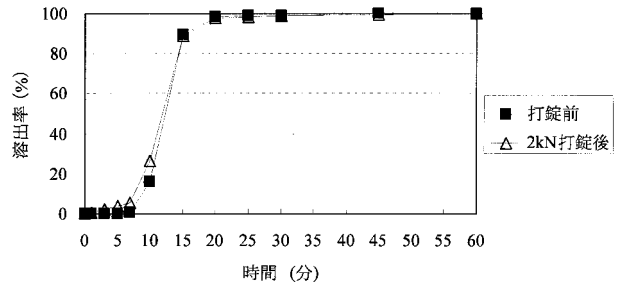
【 図 7 】



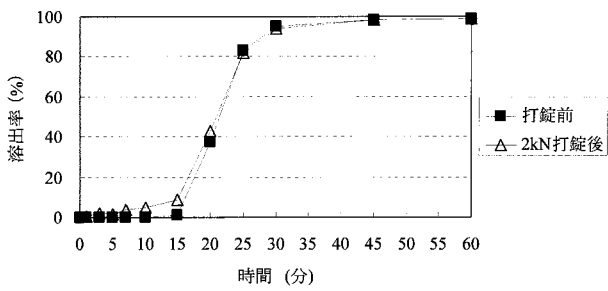
【 図 6 】



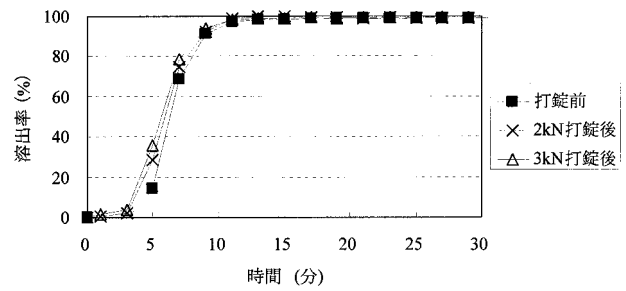
【 図 8 】



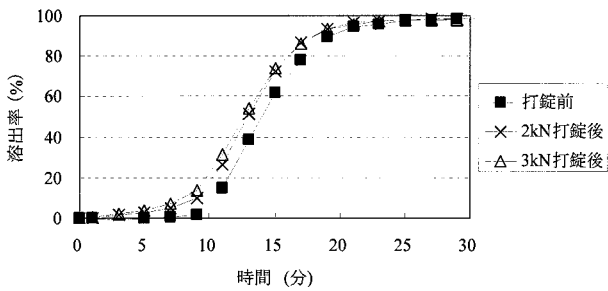
【 図 9 】



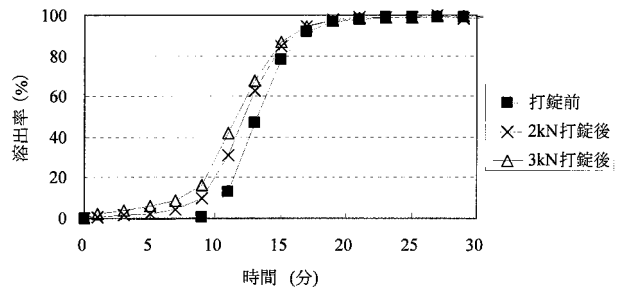
【 図 1 1 】



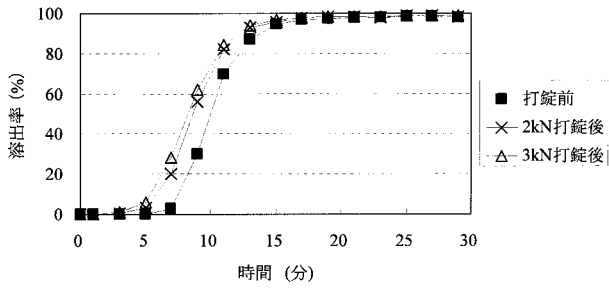
【 図 1 0 】



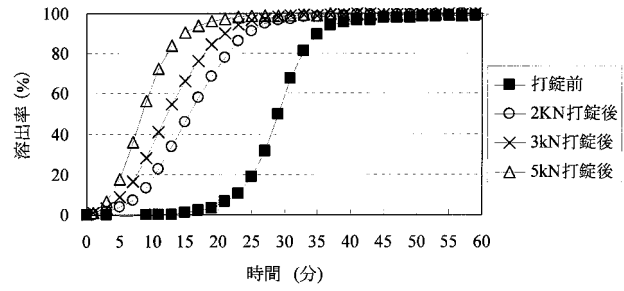
【 図 1 2 】



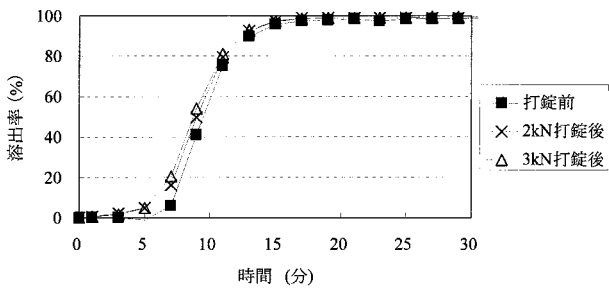
【図 1 3】



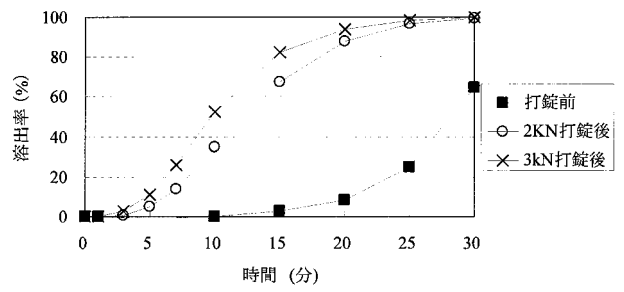
【図 1 5】



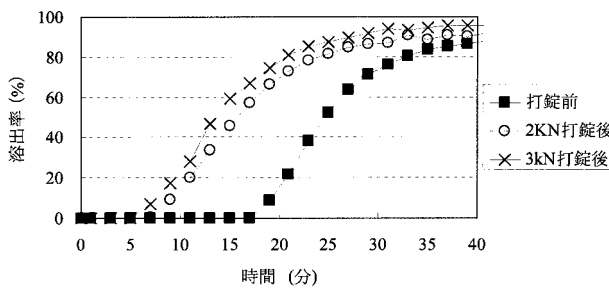
【図 1 4】



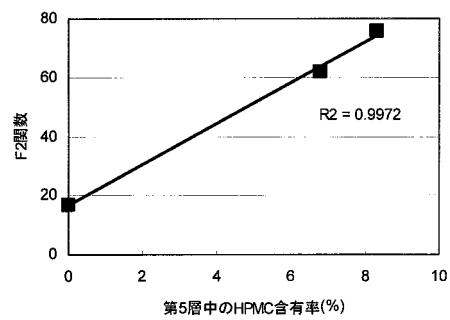
【図 1 6】



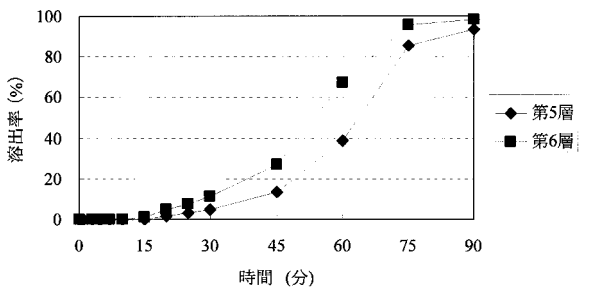
【図 1 7】



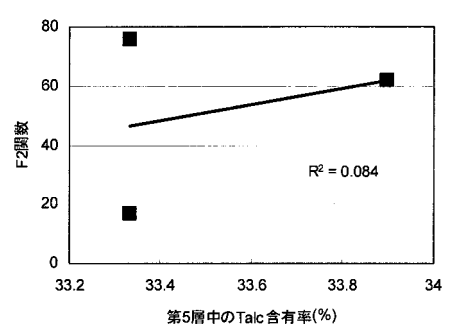
【図 1 9】



【図 1 8】



【図 2 0】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

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

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

(72)発明者 矢野 武史
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 迫 和博
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA61 BB01 DD05B DD05E DD05F DD28B DD28C DD28K DD43K DD43M
DD43T DD43Z EE12B EE12K EE31A EE32B EE32K FF06 FF09 FF27
FF28 FF33 FF52 GG32
4C086 AA01 BC05 MA03 MA05 MA38 MA52 NA02 NA09 ZA16 ZA81
ZA97 ZC33