

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5052051号
(P5052051)

(45) 発行日 平成24年10月17日 (2012.10.17)

(24) 登録日 平成24年8月3日 (2012.8.3)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 9/16 (2006.01) A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/14 (2006.01) A 6 1 K 47/14

請求項の数 6 (全 13 頁)

| | | | |
|-----------|-------------------------------|-----------|--------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-167814 (P2006-167814) | (73) 特許権者 | 000109831 トーアエイヨー株式会社 |
| (22) 出願日 | 平成18年6月16日 (2006.6.16) | | 東京都中央区八丁堀 3 丁目 1 0 番 6 号 |
| (65) 公開番号 | 特開2007-332101 (P2007-332101A) | (73) 特許権者 | 000002060 信越化学工業株式会社 |
| (43) 公開日 | 平成19年12月27日 (2007.12.27) | | 東京都千代田区大手町二丁目 6 番 1 号 |
| 審査請求日 | 平成20年6月24日 (2008.6.24) | (74) 代理人 | 100099623 弁理士 奥山 尚一 |
| | | (74) 代理人 | 100096769 弁理士 有原 幸一 |
| | | (74) 代理人 | 100107319 弁理士 松島 鉄男 |
| | | (74) 代理人 | 100114591 弁理士 河村 英文 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸溶性顆粒剤及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

素顆粒又は素顆粒と該素顆粒を被覆する一以上の層とを含む顆粒と、該素顆粒又は該顆粒を被覆する第 1 腸溶性層とその上の第 2 腸溶性層を含む腸溶性顆粒剤であって、該第 1 腸溶性層と該第 2 腸溶性層が、溶解 pH の異なるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) を含み、該第 2 腸溶性層の HPMCAS の溶解 pH が、該第 1 腸溶性層の HPMCAS の溶解 pH より低い腸溶性顆粒剤であって、

上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層のうち上記第 1 腸溶性層のみが可塑剤を含むか、又は上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層の両方が上記可塑剤を含み、上記第 2 腸溶性層中の可塑剤の割合が、上記第 1 腸溶性層中の可塑剤の割合よりも低く、

上記可塑剤が、クエン酸トリエチル又はトリアセチンである腸溶性顆粒剤。

【請求項 2】

上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層に含まれる HPMCAS が、下記 A ~ C :

A : メトキシシル基 20.0 ~ 24.0 質量%、ヒドロキシプロポキシシル基 5.0 ~ 9.0 質量%、アセチル基 5.0 ~ 9.0 質量% 及び サクシノイル基 14.0 ~ 18.0 質量% を有する HPMCAS、

B : メトキシシル基 21.0 ~ 25.0 質量%、ヒドロキシプロポキシシル基 5.0 ~ 9.0 質量%、アセチル基 7.0 ~ 11.0 質量% 及び サクシノイル基 10.0 ~ 14.0 質量% を有する HPMCAS、

C : メトキシシル基 22.0 ~ 26.0 質量%、ヒドロキシプロポキシシル基 6.0 ~ 10.0 質量% を有する HPMCAS、

10

20

． 0 質量％、アセチル基 1 0 ． 0 ～ 1 4 ． 0 質量％及びサクシノイル基 4 ． 0 ～ 8 ． 0 質量％を有する H P M C A S、
から選ばれる請求項 1 に記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項 3】

上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層が、上記 H P M C A S の水分散系コーティング液を用いて形成されたものである請求項 1 又は請求項 2 に記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項 4】

素顆粒、又は素顆粒と該素顆粒を被覆する一以上の層とを含む顆粒を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート（H P M C A S）を含む腸溶性コーティング剤で被覆して第 1 腸溶性層を形成する工程と、

10

上記第 1 腸溶性層の上に、上記 H P M C A S よりも溶解 p H が低い H P M C A S を含む腸溶性コーティング剤を用いて第 2 腸溶性層を形成する工程と
を含んでなる腸溶性顆粒剤の製造方法であって、

上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤のうち上記第 1 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤のみが可塑剤を含むか、又は上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤の両方が上記可塑剤を含み、上記第 2 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤中の可塑剤の割合が、上記第 1 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤中の可塑剤の割合よりも低く、

上記可塑剤が、クエン酸トリエチル又はトリアセチンである腸溶性顆粒剤の製造方法。

20

【請求項 5】

上記第 1 腸溶性層と第 2 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤に含まれる H P M C A S が、下記 A ～ C：

A：メトキシシル基 2 0 ． 0 ～ 2 4 ． 0 質量％、ヒドロキシプロポキシシル基 5 ． 0 ～ 9 ． 0 質量％、アセチル基 5 ． 0 ～ 9 ． 0 質量％及びサクシノイル基 1 4 ． 0 ～ 1 8 ． 0 質量％；

B：メトキシシル基 2 1 ． 0 ～ 2 5 ． 0 質量％、ヒドロキシプロポキシシル基 5 ． 0 ～ 9 ． 0 質量％、アセチル基 7 ． 0 ～ 1 1 ． 0 質量％及びサクシノイル基 1 0 ． 0 ～ 1 4 ． 0 質量％；

C：メトキシシル基 2 2 ． 0 ～ 2 6 ． 0 質量％、ヒドロキシプロポキシシル基 6 ． 0 ～ 1 0 ． 0 質量％、アセチル基 1 0 ． 0 ～ 1 4 ． 0 質量％及びサクシノイル基 4 ． 0 ～ 8 ． 0 質量％；

30

から選ばれる請求項 4 に記載の腸溶性顆粒剤の製造方法。

【請求項 6】

上記第 1 腸溶性層と上記第 2 腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤が、水分散系コーティング液である請求項 4 又は請求項 5 に記載の腸溶性顆粒剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬効成分が担持された素顆粒に対して少なくとも 2 層以上の溶解 p H が異なる腸溶性コーティング層を有することを特徴とする腸溶性顆粒剤及びその製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

近年、生物薬学的観点から、胃からの排出速度及び吸収性等において個体差が少ないこと、また食事の影響を受けにくいことが理由となり、剤形として錠剤より顆粒剤の方が好まれる傾向がある。また、腸溶性コーティングは、主に胃酸により効力を失う薬物を保護する目的で選択されるが、胃粘膜への刺激性防止と保護等の理由により広く利用されている。

【0003】

50

ところで、腸溶性コーティング方法として、従来腸溶性基剤を有機溶剤に溶解し用いる有機溶剤系コーティングが一般的であった。しかし、大気への有機溶剤放出を抑制するという環境面、有機溶剤による火災等の回避と作業員への安全衛生を含む製剤製造時の作業安全性面、更に最終剤形への残留有機溶剤をなくするという使用安全性面から、近年は、腸溶性基剤の粉末を水に分散させた分散液をスプレーして腸溶性被膜を形成させる水系腸溶性コーティングが嗜好されており、新しい製剤開発は水分散系コーティングで行われることが主流である。

【 0 0 0 4 】

水分散系コーティングの場合では、腸溶性基剤が水に分散された分散液をミスト状に錠剤、顆粒等のコーティング対象物に対してスプレーすることになる。スプレーされた分散液は、コーティング対象物表面に均一に付着するものの分散液中に分散している腸溶性基剤の粉末はそのままの形態を保持しており、コーティング対象物表面に不連続に存在するものである。スプレー後、コーティング対象物表面上で付着した分散液が乾燥されるに従い、コーティング時に同時にスプレーされる可塑剤が腸溶性基剤粒子内に浸透し腸溶性基剤を可塑化しフィルムを形成する。必要とされるコーティング量は、コーティング対象物の形状や、その中に含まれる薬物や添加剤の水への溶解性等の性質により、変動するものである。

【 0 0 0 5 】

近年、医療用医薬品再評価に係る溶出試験条件において、従来の日本薬局方一液(pH 1.2)及び二液(pH 6.8)の他に、種々試験液での溶出試験が求められるようになってきている。医薬審第599号では、試験液として下記が示されている。

(a) pH 1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液

(b) pH 6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1.2)

(c) 水 : 日本薬局方精製水

(d) pH 6.0 : 薄めたMcIlvaineの緩衝液(0.05 mol/L リン酸一水素ナトリウムと0.025 mol/L クエン酸を用いてpHを調整)

このため、種々の試験液での溶出試験に対応する必要がでてきた。これは、腸溶性製剤において、日本薬局方一液(pH 1.2)においての耐酸性を保持し、二液(pH 6.8)での崩壊性及び溶解性を保持するだけでなく、水を含めその中間pHでの溶出挙動を求められることであり、特に水での溶出試験における耐水性を保持するためには、多量のコーティング量を必要とするものである。

【 0 0 0 6 】

溶解pHの異なる腸溶性基剤を用いた多層腸溶性コーティング層を有する製剤としては、特許文献1及び特許文献2が例示できる。これらに示される製剤は、最大直径3~10 mmの錠剤を主体とする製剤であり、外層の腸溶性コーティング層の溶解pHが内層の腸溶性コーティング層の溶解pHより高いことを特徴とするものである。更に、その目的は、薬効成分の小腸での吸収を抑制し特異的に結腸で溶出させることであり、水への溶出性に関しては一切の記載がない。

【 0 0 0 7 】

また、少なくとも2層のコーティング層を有する腸溶性顆粒剤が、特許文献3に例示される。しかし、これは、その記載から腸溶性基剤を用いたコーティング層の内側あるいは外側または両方に腸溶基剤以外のコーティング層を有するものである。

【 0 0 0 8 】

特許文献4には、メタクリル酸-メタクリル酸メチルエステル共重合体を基剤とする腸溶性コーティング層の外表面に水溶性又は腸溶性のコーティング基剤により保護コーティング層を施した多層コーティング層を有する腸溶性製剤が開示されている。そして、その具体例として内側の腸溶性コーティング層にメタクリル酸-メタクリル酸メチル(モル比1:2)エステル共重合体を、外側の保護コーティング層にメタクリル酸-メタクリル酸メチル(モル比1:1)エステル共重合体を用いた2層の腸溶性コーティング層を有する製剤が例示されている。しかし、これらの製剤は顆粒剤の溶出制御を目的とするものでは

10

20

30

40

50

なく、錠剤やカプセル製剤について腸溶性コーティング層の物理的保護を目的としたものである。保護コーティング層のメタクリル酸 - メタクリル酸メチル（モル比 1 : 1）エステル共重合体は、腸溶性コーティング層の保護という目的を果たした後、必要な部位において薬剤が放出するのを妨げないよう、腸溶性コーティング層より先に胃腸管で溶解される基剤として例示されたものである。このような外層の基剤の例としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート（HPMCAS）が例示されているが、その具体的な使用については開示されておらず、また、それぞれ溶解 pH の異なる HPMCAS を基剤として腸溶性コーティング層を積層したことによる水への溶出性に対する効果については一切の記載がない。

【特許文献 1】特開平 10 - 203983 号公報

【特許文献 2】特表平 11 - 506433 号公報

【特許文献 3】特開平 8 - 109126 号公報

【特許文献 4】特表 2005 - 510539 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、上記事情に鑑みなされたものであり、低コーティング量で水への溶出が抑制された腸溶性顆粒剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、薬効成分を担持する素顆粒に対して、腸溶性コーティング層を施した顆粒剤であって、例えば腸溶性基剤として溶解 pH の異なる少なくとも 2 種の HPMCAS を使用し、溶解 pH が相対的に高い HPMCAS を含むコーティング剤を用いて第 1 の腸溶性コーティング層を形成し、次いで溶解 pH が相対的に低い HPMCAS を含むコーティング剤を用いて第 1 の腸溶性コーティング層の上に第 2 の腸溶性コーティング層を形成することにより、低コーティング量で水への溶出が抑制された腸溶性顆粒を製造できることを見出し、本発明をなすに至ったものである。

従って、本発明は、低コーティング量で水への溶出が抑制された腸溶性顆粒剤及びその製造方法を提供するものである。

【0011】

具体的には、素顆粒又は素顆粒と該素顆粒を被覆する一以上の層とを含む顆粒と、該素顆粒又は該顆粒を被覆する第 1 腸溶性層とその上の第 2 腸溶性層を含む腸溶性顆粒剤であって、該第 1 腸溶性層と該第 2 腸溶性層が、溶解 pH の異なるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート（HPMCAS）を含み、該第 2 腸溶性層の HPMCAS の溶解 pH が、該第 1 腸溶性層 HPMCAS の溶解 pH より低い腸溶性顆粒剤を提供する。また、素顆粒又は素顆粒と該素顆粒を被覆する一以上の層とを含む顆粒を、HPMCAS を含む腸溶性コーティング剤で被覆して第 1 腸溶性層を形成する工程と、上記第 1 腸溶性層の上に、上記 HPMCAS よりも溶解 pH が低い HPMCAS を含む腸溶性コーティング剤を用いて第 2 腸溶性層を形成する工程とを含んでなる腸溶性顆粒剤の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、顆粒製剤への従来の腸溶性コーティング技術において、低コーティング量で通常達成されない耐水性を得られることから、製剤の腸溶性コーティング量に制限がある場合でも十分な性能を得ることができる。また、素顆粒の性質から少量の水の浸透でも問題が発生する場合でも適度なコーティング量でその素顆粒を水から保護することができる。更には、コーティング時間の短縮及びコスト削減の効果も同時に得られるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 3 】

本発明の素顆粒としては、薬効成分の他に、乳糖、バレイショデンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロースカルシウム等を含むことができるが、特に制限されるものではない。

【 0 0 1 4 】

薬効成分としては、特に限定されるものではないが、例えば、アスピリン等の解熱鎮痛剤等、ビフィズス菌等の乳酸菌類等、パンクレアチン等の酵素製剤等、ランソプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質、セファレキシン等のセフェム系抗生物質、テガフル等のフルオロウラシル系薬剤、塩酸メチルシス

10

【 0 0 1 5 】

また、素顆粒の平均粒子径も制限がないものの、一般的な概念では素顆粒の平均粒子径として $200 \sim 1,000 \mu\text{m}$ が好ましく、コーティング後の腸溶性顆粒の平均粒子径にも制限がないものの、同様に一般的概念では平均的な腸溶性顆粒サイズとして 2 mm 以下が好ましい。すなわち、本発明の腸溶性顆粒剤の製造において、如何なる素顆粒を用いても、本発明の効果をえられるものであり、更に詳しく言えば、素顆粒中の組成成分、すなわち素顆粒中の薬効成分及び種々の添加剤は特に制限されるものではなく、これらの添加

20

【 0 0 1 6 】

また、素顆粒には、第1腸溶性層と第2腸溶性層とは別のコーティング層として、アンダーコーティング層が施されていてもよい。

アンダーコーティング層は、第1腸溶性層と素顆粒の間に設けられるものであり、素顆粒の保護コーティング又は溶出特性の調整等を目的とする。アンダーコーティング層としては、特に制限されないが、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セルロースアセテートフタレート (CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、HPMCAS、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC)、メタアクリル酸 - アクリル酸エチルエステル共重合体、メタアクリル酸 - メタアクリル酸メチルエステル共重合体等が挙げられ、1種又は2種以上を混合して用いることもできる。また、ポリエチレングリコール等のフィルム形成助剤や結晶セルロース、乳糖、炭酸カルシウム、タルク等の付着防止剤を適宜添加してもよい。アンダーコーティング層のコーティング量は、素顆粒に対して $0.5 \sim 10$ 質量%、特に $1 \sim 5$ 質量% が好ましい。また、必要に応じて複層のコーティング層を形成しても良い。

30

【 0 0 1 7 】

本発明において、第1腸溶性層と第2腸溶性層を形成するためのコーティング剤に含まれる HPMCAS とは、「医薬品添加物規格 1998」に示されるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートのことであり、メトキシ基 $12.0 \sim 28.0$ 質量%、ヒドロキシプロポキシ基 $4.0 \sim 23.0$ 質量%、アセチル基 $2.0 \sim 16.0$ 質量% 及びサクシノイル基 $4.0 \sim 28.0$ 質量% を含むヒドロキシプロピルメチルセルロースの酢酸及びモノコハク酸の混合エステルである。

40

【 0 0 1 8 】

HPMCAS の溶解 pH は、HPMCAS が溶解し始めるときの水性媒体中の pH であり、同一緩衝液で試験をした場合、相対的序列が規定されるものである。

本発明では HPMCAS の溶解 pH の違いを利用するため、溶解 pH の測定方法としては、溶解 pH の相対的な違いを示すことができる方法であれば特に限定がされるものではない。例えば、McIlvaine、Clark-Lubs 等が挙げられる。

50

溶解pHの異なるHPMCASとしては、上記各置換基種の置換量について下記に示すAからCに該当するものが挙げられる。

A：メトキシ基20.0～24.0質量%、ヒドロキシプロポキシ基5.0～9.0質量%、アセチル基5.0～9.0質量%及びサクシノイル基14.0～18.0質量%を有するHPMCAS、

B：メトキシ基21.0～25.0質量%、ヒドロキシプロポキシ基5.0～9.0質量%、アセチル基7.0～11.0質量%及びサクシノイル基10.0～14.0質量%を有するHPMCAS、

C：メトキシ基22.0～26.0質量%、ヒドロキシプロポキシ基6.0～10.0質量%、アセチル基10.0～14.0質量%及びサクシノイル基4.0～8.0質量%を有するHPMCAS。

10

このうち、Aは最も低いpHで溶解し、Cは最も高いpHで溶解し、Bは溶解pHがA及びCの中間に位置するものである。高分子論文集、vol.42, No.11, pp.803-808 (Nov.1985)にMcIlvaine緩衝液を用いて測定されたA、B、Cの溶解pHに関する記載があり、各々のpHは5.5、6.0、6.5である。また、溶解pHの異なるHPMCASとしては、AからCの何れか2種以上を混合したものをを用いてもよい。

【0019】

第1腸溶性層と第2腸溶性層の総コーティング量は、素顆粒に対して、好ましくは5～60質量%、特に好ましくは10～30質量%である。

20

本発明の腸溶性顆粒剤における第1腸溶性層と第2腸溶性層のコーティング量の割合(第1腸溶性層/第2腸溶性層の質量比)は、好ましくは(35/65)～(98/2)、更に好ましくは(40/60)～(95/5)、特に好ましくは(50/50)～(95/5)である。(35/65)～(98/2)の範囲を外れると、耐水性の効果が低下する場合がある。

【0020】

本発明において、第1腸溶性層と第2腸溶性層を形成するコーティング剤に上記AからCのHPMCASを用いる場合、それぞれのコーティング層を形成するコーティング剤に含まれるHPMCASの組み合わせとしては、AとB、AとC、BとCのいずれかであることが好ましく、特にAとCの場合、耐水性が優れている。

30

【0021】

本発明において使用するHPMCAS及びその他の各種コーティング層を形成する基剤は、コーティング対象物表面で良好な緻密性を得る意味で微粉末の方が良く、レーザー回折法による平均粒子径として、好ましくは10μm未満、特に好ましくは7μm以下である。更に、同様にレーザー回折法による90%積算粒子径として、好ましくは20μm以下、特に好ましくは15μm以下である。

【0022】

第1腸溶性層と第2腸溶性層を形成するための腸溶性コーティング剤のいずれか一方又は両方は、好ましくは可塑剤を含むことができる。

可塑剤としては、例えばクエン酸トリエチル、トリアセチン、ジアセチン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の公知のものが挙げられ、HPMCAS及びその他の各種コーティング層を形成する基剤に含むことができる。特に第1腸溶性層と第2腸溶性層のコーティング剤が可塑剤を含む場合、クエン酸トリエチルを単独又はその他の可塑剤と組み合わせて使用することが望ましい。

40

【0023】

本発明の腸溶性顆粒剤において、各コーティング剤中の可塑剤の添加量は、腸溶性基剤(HPMCAS)に対して好ましくは5～60質量%、特に好ましくは15～40質量%

50

である。これより少ないと腸溶性基剤を十分に可塑化することが難しいため所望の耐水性が得られず、これより多いとコーティング顆粒表面の付着性によりコーティング中に団粒を生じやすくなったり、コーティング顆粒が保存中に付着するという問題を生ずることがある。

【0024】

本発明において、第1腸溶性層及び/又は第2腸溶性層のHPMCASと可塑剤との組合せとしては、上記の平均粒径を有する微粉のHPMCASとクエン酸トリエチルの組合せが特に好ましい。

【0025】

溶解pHの異なるHPMCASが上記AからCである場合、コーティング剤に添加する可塑剤の割合は、HPMCASに対して、好ましくは、それぞれ10～30質量%、20～40質量%及び30～60質量%であり、特に好ましくは、それぞれ15～25質量%、25～35質量%及び30～40質量%である。また、第2腸溶性層と第1腸溶性層のコーティング剤に添加する可塑剤の割合は、上記の範囲であって各々異なることが好ましく、第2腸溶性層のコーティング剤、すなわち溶解pHが相対的に低いHPMCASを含むコーティング剤に添加する可塑剤の割合が、より小さいことが望ましい。HPMCASが上記AからCの混合物である場合には、AからCの混合比に応じて可塑剤の添加量を調整すればよい。

【0026】

また、上記各コーティング剤中には、結晶セルロース、乳糖、炭酸カルシウム、タルク等の付着防止剤を含んでいても良く、特にタルクが好ましい。可塑剤は腸溶性基剤の造膜温度を低下させる効果により用いられることから、使用する量によっては団粒を生じさせたり、コーティング顆粒が保存中に付着するという問題を生ずることがあるため、これを防止するために加えるものである。

【0027】

付着防止剤の添加量は、各層の腸溶性基剤(HPMCAS)に対して、好ましくは5～200質量%、より好ましくは5～100質量%、更に好ましくは10～60質量%である。5質量%より少ないと、団粒等の付着による問題を効果的に防止できず、200質量%より多いと腸溶性被膜に欠陥を生ずる要因となり、所望の耐酸性及び耐水性が得られない場合がある。

【0028】

本発明の腸溶性顆粒剤において、第1腸溶性層と第2腸溶性層のいずれか一方又は両方が水分分散系コーティングにより形成される場合、コーティング剤として用いる腸溶性コーティング液中には、濡れ性改善のため、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ジオクチルソジウムスルホサキシネートのような界面活性剤を更に加えても良く、特にラウリル硫酸ナトリウムが好ましい。

界面活性剤の添加量としては、分散性、耐水性の観点から、各層の腸溶性基剤に対して、好ましくは0.5～10質量%、特に好ましくは1.0～5.0質量%である。

【0029】

第2腸溶性層の腸溶性コーティング層の更に上に、放置による顆粒製剤の付着防止、甘味付与、苦み隠蔽等を目的として、必要に応じてオーバーコーティング層を設けることができる。

オーバーコーティング層としては、腸溶性基剤以外であれば特に制限されないが、例えばステアリン酸、カルナウバロウ、ビーズワックス等のワックス類、乳糖、炭酸カルシウム、タルク等の付着防止剤、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等のコーティング基剤等が挙げられ、1種又は2種以上を混合して用いることもできる。また、コーティング基剤の場合には、ポリエチレングリコール等のフィルム形成助剤のようなものを適宜添加してもよい。オーバーコーティング層のコーティング量は、目的とする効果が得られる量であれば良く、特に限定さ

10

20

30

40

50

れない。

【0030】

また、必要に応じて複層のオーバーコーティング層を形成しても良い。また、オーバーコーティング層に用いられる材料は、同一物質であって、含有する置換基種の置換量に応じて物性の異なる種類の基剤を組合せて使用しても良い。

【0031】

次に、本発明の腸溶性顆粒剤の製造方法について述べる。

本発明の素顆粒は、薬効成分とその他の成分とを流動層造粒、流動転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、転動造粒、熔融造粒等の常法に従って、造粒することにより得ることができる。溶解pHの異なるHPMCASを含む第1腸溶性層と第2腸溶性層、並びにその他の各種コーティング層を形成するコーティング液は、必要に応じて可塑剤や湿潤性改良剤を添加して、有機溶剤に溶解するか、水性ラテックス又は水の分散液として調製する。

水分散系の場合、可塑剤を水に溶解し、次いで界面活性剤等の添加剤を添加し、更に腸溶性基剤、タルク及びその他の水に分散する添加剤を分散させた分散液を一つのコーティング液とする場合と、上述したコーティング液から可塑剤のみを除いたコーティング液と可塑剤溶液の二つの液とする場合のいずれも使用できる。二つの液とする場合は、各々の液を別々に同時にスプレーするものである。

【0032】

流動層コーティング装置等の通常のコーティング装置を用いて、素顆粒に順次調製されたコーティング液をコーティングする。この際、各コーティング層は別々にコーティングして形成することが好ましい。すなわち、素顆粒に対して、第1の基剤を含む第1のコーティング剤でコーティングして第1層のコーティング層を形成し、次いで第2の基剤を含む第2のコーティング剤を用い第1のコーティング層上にコーティングし第2層のコーティング層を形成し、更にその後、同様にして順次コーティング層を重ねて必要に応じて水溶性又は腸溶性コーティング層を形成する。その上に、第1腸溶性層と第2腸溶性層を形成するためコーティング液のうち、溶解pHが高い方のHPMCASを含むコーティング液を用いて第1腸溶性層を形成し、さらにその上に、溶解pHが低い方のHPMCASを含むコーティング液を用いて第2腸溶性層を形成すればよい。

また、第1の基剤を含む第1のコーティング剤をコーティングした後、第2の基剤を含む第2のコーティング剤をコーティングする前に、及び/又は第2の基剤を含む第2のコーティング剤をコーティング終了した時点で、必要に応じてコーティング層を乾燥する工程を入れることができる。乾燥条件は、通常顆粒コーティングで実施される条件から選択され、その条件が薬物の有効成分を損なわないものであれば、特に制限はない。

【実施例】

【0033】

以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は後記の実施例に制限されるものではない。

実施例1

(1) 素顆粒の作成

遠心流動造粒装置(CF Coater 360S)を用いて、パンクレアチン末(日局4倍品)40%を含有する顆粒を下記条件により製造した。得られた顆粒を16メッシュ~30メッシュ(目開き1000~500 μ m)の粒度に篩分けたものを実験に用いる素顆粒とした。

(造粒条件)

核顆粒: NP-101(300-500 μ m) 1kg仕込み

供給粉末: パンクレアチン末66.7質量%、コーンスターチ33.3質量%混合末

結合液: HPC-L(ヒドロキシプロピルセルロース、日本曹達社製)の4質量%エタノール溶液

噴霧空気圧: 100kPa

ローター回転数: 180rpm

スリット空気量：150 L/min.
 粉末供給速度：65 g/min.
 結合液噴霧速度：30 g/min.
 後乾燥：流動層 60、2時間

【0034】

(2) コーティング液の調製

室温の精製水に必要量のクエン酸トリエチル（可塑剤）を入れ溶解し、その後、所定量のラウリル硫酸ナトリウム（湿潤性改良剤）を溶解した。その液に、HPMCASを撹拌しながら分散させ、更に、タルクを所定量分散させコーティング液とした。

コーティング膜を2層形成するために、2種類のコーティング液を用意した。1層目（第1腸溶性層）のコーティング液に含まれるHPMCASは、上記Cに該当するもの（信越化学工業社製、信越AQOAT）を用い、2層目（第2腸溶性層）のコーティング液に含まれるHPMCASは、上記Aに該当するもの（信越化学工業社製、信越AQOAT）を用いた。表1に各コーティング液の組成を示す。

10

【0035】

(3) コーティング操作

上記(1)で作成したパンクレアチン含有素顆粒500gを転動流動コーティング装置（パウレック社製MP-01型）に仕込み、上記(2)で調製したコーティング液を用いて以下の条件で腸溶性コーティングを施した。1層目のコーティングが終了し、乾燥工程を行った後、2層目のコーティングを実施した。各層のコーティング量を表1に示す。

20

(コーティング条件)

スプレー方式：サイドスプレー
 排気系フィルター：30#スクリーン
 流動空気量：1.7 m³/min.
 スプレー空気圧：150 kPa
 スプレー空気量：30 L/min.
 エゼクター空気圧：200 kPa
 吸気温度：70
 排気温度：36 - 40
 コーティング液噴霧速度：18 - 19 g/min.
 ディスク回転数：300 rpm

30

【0036】

(4) コーティング顆粒剤の評価

最終的に得られた腸溶性顆粒剤について、溶出試験器（日局パドル法75 rpm、試験液900 mL）を用いて、以下に示す条件でパンクレアチンのタンパク溶出率を測定した。得られた評価結果を表2に示す。

(測定条件)

試験液と時間：

pH 1.2：日本薬局方崩壊試験の第1液（120分後の溶出率）
 pH 6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1 2）（30分後の溶出率）
 水：日本薬局方精製水（360分後の溶出率）
 サンプル量：900 mg
 測定：UV 265 nm

40

【0037】

実施例2～4

1層目のコーティングと2層目のコーティングのコーティング量の質量比を表1に示すように変更した以外は、実施例1と同様に実施した。

【0038】

比較例1

実施例1に示す1層目のコーティング液のみを使用し、1層コーティングを施し、その

50

量が多い以外は、実施例 1 と同様に実施した。

【 0 0 3 9 】

比較例 2

実施例 1 に示す 1 層目のコーティング液のみを使用し、1 層コーティングを施した以外は、実施例 1 と同様に実施した。

【 0 0 4 0 】

比較例 3

実施例 1 に示す 2 層目のコーティング液のみを使用し、1 層コーティングを施した以外は、実施例 1 と同様に実施した。

【 0 0 4 1 】

10

比較例 4

実施例 1 に示したコーティング液組成において、1 層目のコーティング液に含まれる H P M C A S として、H P M C A S 中で最も低い p H で溶解する上記 A を用い、2 層目のコーティング液に含まれる H P M C A S は、H P M C A S 中で最も高い p H で溶解する上記 C を用いた以外は、実施例 1 と同様に実施した。

【 0 0 4 2 】

比較例 5

実施例 1 に示したコーティング液組成において、1 層目のコーティング液に含まれる H P M C A S として、H P M C A S 中で最も高い p H で溶解する上記 C を用い、2 層目のコーティング液として、オイドラギッド (E u d r a g i t) L 1 0 0 を用いた以外は実施例 1 と同様に実施した。なお、オイドラギッド L 1 0 0 (ローム・ファーマ社製) は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルの 1 : 1 (モル比) の分子量 1 3 5 , 0 0 0 の共重合体であり p H 6 以上で溶解する。

20

【 0 0 4 3 】

比較例 6

実施例 1 に示したコーティング液組成において、1 層目のコーティング液として、オイドラギッド S 1 0 0 を用い、2 層目のコーティング液として、オイドラギッド L 1 0 0 を用いた以外は実施例 1 と同様に実施した。なお、オイドラギッド S 1 0 0 (ローム・ファーマ社製) は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルの 1 : 2 (モル比) の重量平均分子量 1 3 5 , 0 0 0 の共重合体であり p H 7 以上で溶解する。

30

【 0 0 4 4 】

【表 1】

| コーティング液組成 (質量% (wt%)) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|------|-------------------|------|------|------|------|-------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|------|------|------|-------|
| | 1 層目 a | | | | | | | | 2 層目 b | | | | | | | |
| | HPMCAS | | Eudragit S 100 | タルク | TEC | SLS | EtOH | 水 | 合計 | HPMCAS | | Eudragit L 100 | タルク | TEC | SLS | EtOH |
| | C | A | | | | | | | | C | A | | | | | |
| 実施例 | 1 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | 7.00 | 0.70 | 1.40 | 0.21 | - |
| | 2 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | 7.00 | 0.70 | 1.40 | 0.21 | - |
| | 3 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | 7.00 | 0.70 | 1.40 | 0.21 | - |
| | 4 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | 7.00 | 0.70 | 1.40 | 0.21 | - |
| 比較例 | 1 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | - | - | - | - | - |
| | 2 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | - | - | - | - | - |
| | 3 | - | 7.00 | - | 0.70 | 1.40 | 0.21 | - | 90.69 | 100.00 | - | - | - | - | - | - |
| | 4 | - | 7.00 | - | 0.70 | 1.40 | 0.21 | - | 90.69 | 100.00 | 7.00 | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - |
| | 5 | 7.00 | - | - | 0.70 | 2.45 | 0.21 | - | 89.64 | 100.00 | - | - | 1.40 | 0.70 | - | 72.70 |
| | 6 | - | - | 7.00 | 1.40 | 0.70 | - | 72.70 | 18.20 | 100.00 | - | - | 1.40 | 0.70 | - | 72.70 |
| コーティング量 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 1層目 a (wt%) | 2層目 b (wt%) | 合計 | | | | |
| | | | | | | | | | | 7.6 | 11.4 | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 9.5 | 9.5 | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 13.3 | 5.7 | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 18.1 | 1 | 19.1 | | | | |
| | | | | | | | | | | 31.2 | - | 31.2 | | | | |
| | | | | | | | | | | 19.0 | - | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 19.0 | - | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 5.7 | 13.3 | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 13.3 | 5.7 | 19.0 | | | | |
| | | | | | | | | | | 13.3 | 5.7 | 19.0 | | | | |

* TECはクエン酸トリエチル、SLSはラウリル酸ナトリウム、EtOHはエタノールの略である。
コーティング量は、素顆粒に対する固形分質量増加分を表す。

【表 2】

| | 溶出率 (%) | | | |
|------|---------------|--------------|-----------|-----------|
| | pH1.2 120分 | pH6.8 30分 | 水 120分 | 水 240分 |
| 実施例1 | 3.2 | 110.0 | 7.9 | 50.7 |
| 実施例2 | 1.3 | 101.8 | 4.6 | 34.4 |
| 実施例3 | 1.1 | 100.9 | 0.6 | 12.8 |
| 実施例4 | 3.5 | 108.2 | 4.6 | 35.8 |
| 比較例1 | 0.9 | 96.5 | 1.5 | 8.0 |
| 比較例2 | 2.3 | 94.5 | 21.7 | 60.5 |
| 比較例3 | 1.3 | 101.2 | 62.0 | 84.0 |
| 比較例4 | 2.2 | 96.6 | 8.3 | 62.7 |
| 比較例5 | 38.3 | 110.6 | 55.7 | 81.5 |
| 比較例6 | 20.0 | 7.2 | 17.8 | 63.1 |

10

20

【0046】

表2に示す通り、実施例1～4に示す本願発明の腸溶性顆粒剤は、比較例2～6に比較し、同量のコーティング量で耐水性が改善されている。特に実施例3の製剤においては、コーティング量が約1.5倍の比較例1と比較し、同等の耐水性を示すものである。

【0047】

本発明に示す腸溶性顆粒剤の製法において、低コーティング量で水への溶出が抑制される機構を実施例を用いて以下に示す。

素顆粒に対して、最初にコーティングされるCの上記Cを含む第一のコーティング液は、Cに対して35質量%のクエン酸トリエチルを含む。次にコーティングされるAを含む第二のコーティング液は、Aに対して20質量%のクエン酸トリエチルを含む。クエン酸トリエチル量の多いCを含むコーティング層とクエン酸トリエチル量の少ないAを含むコーティング層の界面において、一部クエン酸トリエチルの移行を生じ、界面近傍のHPMCASのAを含むコーティング層はより緻密になっていると推定される。しかしながら、第2腸溶性層まではその影響がないため、付着等の問題を生じない。この緻密な界面層により、少ないコーティング量で必要十分な耐水性が確保されたと考察できる。また、この効果は、比較例4が示すように、第2腸溶性層の腸溶性コーティング層中の腸溶性基剤の溶解pHが、隣接するコーティング層中の腸溶性基剤の溶解pHより低い時でないと得られない。

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 丹治 睦紀
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 トーアエイヨー株式会社 製剤技術センター内
- (72)発明者 松井 正
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 トーアエイヨー株式会社 製剤技術センター内
- (72)発明者 湯浅 修一郎
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 トーアエイヨー株式会社 製剤技術センター内
- (72)発明者 西山 裕一
新潟県上越市頸城区西福島2番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内
- (72)発明者 伊藤 有一
東京都千代田区大手町二丁目6番1号 信越化学工業株式会社内
- (72)発明者 福井 育生
新潟県上越市頸城区西福島2番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

審査官 石井 裕美子

- (56)参考文献 特表2001-527526(JP,A)
特開2001-163769(JP,A)
特開2007-308480(JP,A)
特開2007-332102(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48