

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 9 月 12 日(12.09.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/136494 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/02 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/051547
- (22) 国際出願日: 2014 年 1 月 24 日(24.01.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-047358 2013 年 3 月 8 日(08.03.2013) JP
特願 2013-225760 2013 年 10 月 30 日(30.10.2013) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布 2 丁目 2 6 番 3 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 沼尻 健太郎(NUMAJIRI, Kentaro); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 加納 敦(KANO, Atsushi); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中島 淳, 外(NAKAJIMA, Jun et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿 4 丁目 3 番 1 7 号

H K 新宿ビル 7 階 太陽国際特許事務所 Tokyo (JP).

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: ENTERIC-COATED FINE PARTICLE AND DRUG COMPOSITION

(54) 発明の名称: 腸溶性細粒及び医薬組成物

(57) Abstract: Provided is an enteric-coated fine particle that comprises an active ingredient-containing nucleus containing an active ingredient that is unstable in acid and an alkaline component, an intermediate layer that covers the active ingredient-containing nucleus, and an enteric coating layer that covers the intermediate layer, and in which at least one member selected from the group consisting of the active ingredient-containing nucleus and the intermediate layer comprises at least one salt component selected from the group consisting of alkali metal salts, alkali earth metal salts, ammonium salts, and soluble metal salts. Also provided is a drug composition that contains the enteric-coated fine particle.

(57) 要約: 酸に不安定な有効成分及びアルカリ性成分を含有する有効成分含有核と、有効成分含有核を被覆した中間層と、中間層を被覆した腸溶層とを有し、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つに、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の塩成分を含む腸溶性細粒及びそれを含む医薬組成物。



WO 2014/136494 A1

明 細 書

発明の名称：腸溶性細粒及び医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、腸溶性細粒及びそれを含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 口腔内崩壊錠は、服用後速やかに、口腔内で溶解又は崩壊する経口製剤である。

有効成分が酸に対して化学的に不安定な場合には、胃液のような低pH溶液中では溶解せずに、腸液のような中性付近のpH溶液中で溶解する腸溶膜によって有効成分を被覆して製剤化することが一般的に行われる。

国際公開第2009/069280号パンフレットには、有効成分を腸溶膜で被覆することに加えて、流動状態にあるアルカリ性成分の粒子に、化学的に不安定な有効成分を溶解したアルカリ性成分の水溶液を噴霧して造粒することにより、化学的に不安定な有効成分の保存安定性を向上させる方法が記載されている。

特表2010-526110号公報には、有効成分を腸溶コーティングした場合にも、速やかに有効成分を放出し得る錠剤が記載されている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0003] 酸に不安定な有効成分の保存安定性を向上させるためにアルカリ性成分を配合して調製された腸溶性細粒について、腸液のpHを模した溶出試験液（溶出試験第2液及び中性付近の溶出試験液）に対する溶出試験を実施すると、腸溶層が急激に溶解してゲル化し、腸溶性細粒同士が凝集することにより有効成分の溶出が妨げられ、有効成分の溶出の遅延が引き起こされることが明らかになった。このような製剤では、経口投与した場合、腸液中でも細粒の凝集が生じ、有効成分の溶出が妨げられることが予想される。

酸に不安定な有効成分とアルカリ性成分とを配合して調製された腸溶性細

粒の腸液の pH を模した溶出試験液中における凝集を抑制する方法は知られていない。

[0004] 本発明は、腸液中における腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、有効成分を速やかに溶出し得る腸溶性細粒を提供することを課題とする。

また、本発明は、腸液中における腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、有効成分を速やかに溶出し得る腸溶性細粒を含む医薬組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0005] 前記課題を解決するための手段は以下の通りである。

< 1 > 酸に不安定な有効成分及びアルカリ性成分を含有する有効成分含有核と、有効成分含有核を被覆した中間層と、中間層を被覆した腸溶層とを有し、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つに、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の塩成分を含む腸溶性細粒。

< 2 > 塩成分が、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含む< 1 >に記載の腸溶性細粒。

< 3 > 塩成分が、塩化物を含む< 1 >又は< 2 >に記載の腸溶性細粒。

< 4 > 塩成分が、塩化カルシウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含む< 1 >～< 3 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 5 > 塩成分が、塩化カルシウムを含む< 1 >～< 4 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 6 > アルカリ性成分が、飽和水溶液の 25℃における pH が 12 以上であるアルカリを含む< 1 >～< 5 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 7 > アルカリ性成分が、水酸化ナトリウムを含む< 1 >～< 6 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 8 > 酸に不安定な有効成分が、プロトンポンプインヒビターを含む< 1 >～< 7 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 9 > 酸に不安定な有効成分が、ベンズイミダゾール化合物又はその塩を含む< 1 >~< 8 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 10 > 酸に不安定な有効成分が、ラベプラゾール又はラベプラゾールナトリウムを含む< 1 >~< 9 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 11 > 中間層が 2 層又はそれ以上の複数の層からなる< 1 >~< 10 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 12 > 中間層が 2 層又はそれ以上の複数の層からなる腸溶性細粒において、少なくとも最も内側の中間層にアルカリ性成分が含まれる< 1 >~< 11 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 13 > 腸溶層が、(メタ)アクリル酸共重合体を含む< 1 >~< 12 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 14 > 有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の塩成分と、糖又は糖アルコールとを含む< 1 >~< 13 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 15 > 有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の塩成分と、吸水性のある無機物とを含む< 1 >~< 13 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 16 > 有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の塩成分と、糖又は糖アルコールと、吸水性のある無機物とを含む< 1 >~< 13 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒。

< 17 > < 1 >~< 16 >のいずれか 1 つに記載の腸溶性細粒を複数含む医薬組成物。

< 18 > 口腔内崩壊錠である< 17 >に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0006] 本発明によれば、腸液中における腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、有効成分を速やかに溶出し得る腸溶性細粒を提供することができる。

また、本発明によれば、腸液中における腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、有効成分を速やかに溶出し得る腸溶性細粒を含む医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0007] 以下、本発明の腸溶性細粒及びそれを含む医薬組成物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及び最大値として含む範囲を示す。

本明細書において、組成物中の各成分の量は、組成物中の各成分に該当する物質が複数存在する場合には、特に断らない限り、組成物中に存在する当該複数の物質の合計量を意味する。

本明細書において「工程」との語は、独立した工程だけではなく、他の工程と明確に区別できない場合であってもその工程の所期の目的が達成されれば、本用語に含まれる。

本明細書において（メタ）アクリル酸共重合体とは、アクリル酸及びメタクリル酸の少なくとも一方を共重合成分として含む共重合体を意味する。

[0008] 《腸溶性細粒》

本発明の腸溶性細粒は、酸に不安定な有効成分及びアルカリ性成分を含有する有効成分含有核と、有効成分含有核を被覆した中間層と、中間層を被覆した腸溶層とを有し、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つに、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分を含む。

本発明の腸溶性細粒は、化学的に不安定な有効成分とアルカリ性成分とを配合して調製された腸溶性細粒が塩成分を含むことで、腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、有効成分を速やかに溶出し得る。これは、pH値が中性付近を示す腸液中において腸溶膜が溶解しても、腸溶膜のゲル化が防止されるため

と推測される。

本発明の腸溶性細粒は、必要に応じて更に他の成分、又は他の層を含んでもよい。

[0009] 本明細書において腸溶性細粒とは腸溶層で被覆された平均粒子径 2 μm 以下の粒子を意味する。

本明細書において平均粒子径とは、体積平均粒子径を示す。

平均粒子径の測定方法としては、レーザー回折式粒度分布測定法が挙げられ、具体例としてはレーザー回折散乱式粒度分布測定装置（製品名：LS 13320、ベックマンコールター社製）を用いる方法が挙げられる。

[0010] <有効成分含有核>

有効成分含有核は、酸に不安定な有効成分（以下、単に「有効成分」とも称する。）及びアルカリ性成分を含有する。

酸に不安定な有効成分としては、特に制限されず、制酸剤、抗潰瘍剤、抗血小板薬、抗精神病薬、気管支喘息治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、降圧薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン剤、骨粗しょう症薬、糖尿病薬、利尿薬、抗リウマチ薬等が挙げられる。

中でも、酸に分解しやすいために、本発明の効果をより十分に発揮できるという観点から、有効成分としては、プロトンポンプインヒビターが好ましく、ラベプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール等のベンズイミダゾール化合物又はその塩がより好ましく、中でも酸で極めて分解しやすいラベプラゾール又はラベプラゾールナトリウムがさらに好ましい。

有効成分は、1 種単独で用いてもよいし、2 種以上を併用することもできる。

有効成分の 50 質量%以上がラベプラゾール又はラベプラゾールナトリウムであることが好ましく、70 質量%以上がラベプラゾール又はラベプラゾールナトリウムであることがより好ましく、90 質量%以上がラベプラゾール又はラベプラゾールナトリウムであることが最も好ましい。

[0011] 腸溶性細粒の全質量に対する有効成分の含有量は、有効成分の種類により、1日投与量の下限值と上限値とを考慮して、適宜決定することができる。例えば、有効成分として、ラベプラゾールナトリウムを用いる場合には、腸溶性細粒の全質量に対して、有効成分の含有量は、2質量%～16質量%であることが好ましく、2.5質量%～12質量%であることがより好ましく、3質量%～9質量%であることがさらに好ましい。

[0012] アルカリ性成分としては、飽和水溶液の25℃におけるpHが7.0より大きいものであれば特に制限されるものではない。製剤中における酸に不安定な有効成分の保存安定性の観点から、アルカリ性成分の飽和水溶液の25℃におけるpHは12以上であることが好ましい。

pHの測定は、例えば、pHメータ（型番：HM-30V、東亜ディーケーケー（株）製）により行うことができる。

アルカリ性成分に含まれるアルカリとしては、その飽和水溶液の25℃におけるpHが12以上であるものが好ましい。

アルカリとしては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、その他金属の水酸化物、酸化物又は炭酸塩や、アミノ基を有する有機化合物等が挙げられる。具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、N-メチル-D-グルカミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リシン、アルギニン、ヒスチジン等が挙げられる。有効成分の保存安定性の観点から、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウムが好ましく、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムがより好ましく、水酸化ナトリウムがさらに好ましい。

有効成分含有核の作製に使用する溶媒が水である場合には、製剤製造プロセス中に生じ得る有効成分の分解を防ぐため、及び製剤製造後の有効成分の保存安定性を得るために、アルカリ性成分としては、飽和水溶液のpHが高いものが好ましい。例えば、有効成分として、ラベプラゾールナトリウムを用いる場合には、飽和水溶液の25℃におけるpHが12以上となるアルカ

リ性成分を用いることがより好ましく、中でも、アルカリ性成分が水酸化ナトリウムを含むことがさらに好ましい。

アルカリ性成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上を併用することもできる。

アルカリ性成分の50質量%以上が水酸化ナトリウムであることが好ましく、70質量%以上が水酸化ナトリウムであることがより好ましく、90質量%以上が水酸化ナトリウムであることが最も好ましい。

[0013] 腸溶性細粒の全質量に対するアルカリ性成分の含有量は、有効成分の種類により適宜決定することができる。例えば、有効成分として、ラベプラゾールナトリウムを用いる場合には、腸溶性細粒の全質量に対して、アルカリ性成分の含有量は、0.01質量%～10質量%であることが好ましく、0.05質量%～5質量%であることがより好ましく、0.1質量%～3質量%であることがさらに好ましい。

[0014] 腸溶性細粒に含有される有効成分と、アルカリ性成分との質量比は、100：1～1：100であることが好ましく、50：1～1：50であることがより好ましく、15：1～1：15であることがさらに好ましい。

[0015] 有効成分含有核は、有効成分及びアルカリ性成分以外にも、本発明の効果を阻害しない範囲で、他の成分を含んでいてもよい。有効成分含有核が他の成分を含んでいる場合、有効成分及びアルカリ性成分と、他の成分とは混合されたものであってもよいし、他の成分の表面が有効成分及びアルカリ性成分で被覆された構成であってもよい。どのような形態を採用するかについては、有効成分の含有量、一日投与量、粒子径等を考慮して、適宜決定することができる。

[0016] 他の成分としては、成形性の向上や服用を便利にする賦形剤として機能し得る成分、成形性の向上に寄与する結合剤として機能し得る成分、製剤の崩壊を促進する崩壊剤として機能し得る成分、製造性の向上に寄与する滑沢剤や流動化剤として機能し得る成分等が挙げられる。

成形性の向上や服用を便利にする賦形剤として機能し得る成分としては、

具体的には、糖、糖アルコール、結晶セルロース、デンプンが挙げられる。糖としては、乳糖、白糖、マルトース、トレハロース、デキストリン等が挙げられる。糖アルコールとしては、マンニトール、エリスリトール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。デンプンとしては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、コムギデンプン等が挙げられる。

成形性の向上に寄与する結合剤として機能し得る成分としては、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、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

崩壊を促進する崩壊剤として機能し得る成分としては、崩壊剤として公知のものを使用することができる。例えば、トウモロコシデンプンやバレイショデンプン等のデンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。

製造性の向上に寄与する滑沢剤や流動化剤として機能し得る成分としては、タルク、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

有効成分含有核に含まれる他の成分の含有量は、有効成分の種類等により適宜決定することができる。例えば、有効成分及びアルカリ性成分の全質量に対して、他の成分の含有量は、99質量%以下にすることができ、10質量%～90質量%にすることが好ましく、50質量%～80質量%にすることがより好ましい。

[0017] 有効成分含有核の平均粒子径は、 $10\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ であることが好ましく、 $50\mu\text{m}$ ～ $400\mu\text{m}$ であることがより好ましく、 $100\mu\text{m}$ ～ $300\mu\text{m}$ であることがさらに好ましい。

[0018] <中間層>

中間層は、有効成分含有核を被覆し、腸溶層と有効成分含有核の接触を防

止する層である。中間層は、ポリマーを含むことができ、例えば、水溶性ポリマー、水不溶性ポリマー、アルカリ性ポリマー等を含むことができる。また、中間層は後述するように、1つ以上の層から構成されていればよく、中間層は2層、3層等の多層であってもよい。

[0019] 中間層に含まれる水溶性ポリマーとしては、接触する溶液のpH値に依存することなく、酸性、中性及びアルカリ性のいずれの溶液にも溶解しうる成分であれば特に制限されず、公知のものをを用いることができる。

また、水溶性ポリマーとしては、中間層を被覆する腸溶層が腸で溶解した後に、被覆した有効成分の溶出を妨げない水溶性ポリマーであることが好ましい。

本明細書において水溶性ポリマーとは、20℃の水への溶解度が、10g/L以上であるポリマーを意味する。

[0020] 水溶性ポリマーとしては、具体的には、水溶性セルロース誘導体、水溶性ビニルポリマー誘導体、水溶性アクリル酸共重合体、多価アルコールポリマー又はこれらの共重合体が挙げられる。好ましくは、水溶性セルロース誘導体及び水溶性ビニルポリマー誘導体が挙げられ、より好ましくは水溶性セルロース誘導体が挙げられる。

より具体的には、水溶性セルロース誘導体としては、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、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。水溶性ビニルポリマー誘導体としては、ポリビニルアルコール又はポリビニルピロリドン等が挙げられる。水溶性アクリル酸共重合体としては、アクリル酸、アクリル酸エステル、又はメタクリル酸エステル等を含むポリマーで、酸性、中性及びアルカリ性のいずれの水溶液にも溶解しうるポリマーが挙げられる。多価アルコールポリマーとしては、マクロゴール又はポリグリセリン等が挙げられる。これらのポリマーの共重合体としては、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ポリエチレングリコールポリビニルアルコールグラフト共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体等が挙げられる。

水溶性ポリマーとしては、中でも、微粒子コーティングに適した粘度や結着性の観点から、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

水溶性ポリマーは、市販品を用いてもよい。市販品の例としては、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（商品名：P O V A C O A T、大同化成製工業（株）製）、ポリエチレングリコール・ポリビニルアルコールグラフト共重合体（商品名：K o l l i c o a t I R、B A S F社製）、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体（商品名：K o l l i c o a t V A 6 4、B A S F社製）等が挙げられる。

水溶性ポリマーは、いずれかの水溶性ポリマーを1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

中間層に含まれる水溶性ポリマーの含有量は、有効成分の種類、含有量、1日投与量、粒子径等を考慮して、適宜決定することができる。例えば、水溶性ポリマーの含有量は、中間層を構成する膜成分の全質量に対して、100質量%以下にすることができ、15質量%～80質量%にすることが好ましく、30質量%～60質量%にすることがより好ましい。

[0021] 中間層に含まれる水不溶性ポリマーとしては、接触する溶液のpH値に依存することなく、酸性、中性及びアルカリ性のいずれの溶液にも溶解しない成分であれば特に制限されず、公知のものを用いることができる。

また、水不溶性ポリマーとしては、中間層を被覆する腸溶層が腸で溶解した後に、被覆した有効成分を徐放するなど、有効成分の溶出を制御するポリマーであることが好ましい。

本明細書において水不溶性ポリマーとは、20℃の水への溶解度が、10g/L未満であるポリマーを意味する。

[0022] 水不溶性ポリマーとしては、水不溶性セルロースエーテル、水不溶性アクリル酸共重合体等が挙げられる。水不溶性セルロースエーテルとしては、エチルセルロース等が挙げられる。水不溶性アクリル酸共重合体としては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモ

ニウムエチル共重合体、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体分散液等が挙げられる。

水不溶性ポリマーとしては、市販品を用いることもできる。水不溶性セルロースエーテルの市販品としては、エチルセルロース水分散液（商品名：Aqua coat ECD、FMC社製）等が挙げられる。水不溶性アクリル酸共重合体の市販品としては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（商品名：オイドラギットRS、エボニック社製）、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体分散液（商品名：Eudragit NE30D、エボニック社製）等が挙げられる。

水不溶性ポリマーは、いずれかの水不溶性ポリマーを1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

中間層に含まれる水不溶性ポリマーの含有量は、有効成分の種類、含有量、1日投与量、粒子径等を考慮して、適宜決定することができる。例えば、水不溶性ポリマーの含有量は、中間層を構成する成分の全質量に対して、100質量%以下にすることができ、15質量%～80質量%にすることが好ましく、30質量%～60質量%にすることがより好ましい。

[0023] 中間層に含まれるアルカリ性ポリマーとしては、ポリマーの水溶液又は水懸濁液がアルカリ性を示すポリマーであれば特に制限されず、公知のものを用いることができる。具体的には、ポリマーの水溶液又は水懸濁液のpHが約7.5以上を示すポリマーであり、好ましくは、8.5以上を示すポリマーである。

[0024] アルカリ性ポリマーとしては、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、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、メタクリル酸メチル・メタクリル酸ジエチルアミノエチル共重合体等が挙げられる。

アルカリ性ポリマーとしては、市販品を用いることもできる。例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（商品名：AEA、三菱化学

フード（株）製）、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（商品名：オイドラギットE100、エボニック社製）、メタクリル酸メチル・メタクリル酸ジエチルアミノエチル共重合体（商品名：Kollicoat Smartseal 30D、BASF社製）等が挙げられる。

アルカリ性ポリマーは、いずれかのアルカリ性ポリマーを1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

中間層に含まれるアルカリ性ポリマーの含有量は、有効成分の種類、含有量、1日投与量、粒子径等を考慮して、適宜決定することができる。例えば、アルカリ性ポリマーの含有量は、中間層を構成する膜成分の全質量に対して、100質量%以下にすることができ、15質量%～80質量%にすることが好ましく、30質量%～60質量%にすることがより好ましい。

[0025] 中間層は、ポリマーの他に、本発明の効果を阻害しない範囲で、他の成分を含んでいてもよい。他の成分としては、成形性の向上や服用を便利にする賦形剤として機能し得る成分や、成形性の向上に寄与する結合剤として機能し得る成分、製剤の崩壊を促進する崩壊剤として機能し得る成分、製造性の向上に寄与する滑沢剤や流動化剤として機能し得る成分等を含んでいてもよく、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。

成形性の向上や服用を便利にする賦形剤として機能し得る成分としては、具体的には、糖、糖アルコール、結晶セルロース、デンプンが挙げられる。糖としては、乳糖、白糖、マルトース、トレハロース、デキストリン等が挙げられる。糖アルコールとしては、マンニトール、エリスリトール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。デンプンとしては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、コムギデンプン等が挙げられる。

成形性の向上に寄与する結合剤として機能し得る成分としては、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、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

崩壊剤としては、公知のものを使用することができる。例えば、トウモロコシデンプンやバレイショデンプン等のデンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。

製造性の向上に寄与する滑沢剤や流動化剤として機能し得る成分としては、タルク、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

[0026] 中間層が有効成分含有核を被覆した形態とは、有効成分含有核の表面の少なくとも一部に中間層が存在している状態であればよい。中間層が、有効成分含有核の表面の $1/4$ 以上を被覆していることが好ましく、 $1/2$ 以上を被覆していることがより好ましい。また、中間層が有効成分含有核の表面の全体を被覆していることが最も好ましい。

[0027] 有効成分含有核を中間層で被覆する際の中間層の被覆量は、有効成分含有核が中間層で被覆された形態になる量であれば特に制限されない。例えば、有効成分含有核の被覆に用いる中間層の質量は、有効成分含有核の全質量に対して、 0.01 倍量～ 50 倍量、 0.1 倍量～ 5 倍量、又は 0.5 倍量～ 1 倍量であることが挙げられる。

また、中間層の形成に際しては、有効成分含有核の全質量に対して、質量基準で、 0.01 倍量～ 50 倍量、 0.1 倍量～ 5 倍量、又は 0.5 倍量～ 1 倍量の質量の中間層を構成する成分を、薬理学的に許容される溶媒に溶解又は懸濁して、有効成分含有核に噴霧すればよい。

[0028] 中間層は、前述の通り、 1 つ以上の層から構成されていればよく、中間層は 2 層又はそれ以上の複数の層からなってもよい。

複数の中間層を設けることにより、有効成分含有核に含まれる有効成分の経時保存安定性を向上することができるため、中間層は 2 層以上又はそれ以上の複数の層からなっていることが好ましい。

2 層以上又はそれ以上の複数の層の中間層を設ける場合には、組成等を変

えた複数の中間層コーティング液を、それぞれの中間層コーティング液ごとに複数回に分けて、有効成分含有核に噴霧すればよい。例えば、有効成分含有核に直接噴霧する中間層コーティング液の組成を、アルカリ性成分、結合剤として機能し得る成分、賦形剤として機能し得る成分、滑沢剤として機能し得る成分、および水を含む組成にすることが好ましく、より好ましくは、アルカリ性成分、結合剤として機能し得る成分、賦形剤として機能し得る成分、滑沢剤として機能し得る成分、および水からなる組成にすることが好ましい。

また、2層又はそれ以上の複数の層の中間層を設ける場合には、中間層のうち、少なくとも最も内側の中間層にアルカリ性成分が含まれることが好ましい。

[0029] <塩成分>

本発明の腸溶性細粒は、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つに、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分を含む。

塩成分を有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つに含むことにより、塩成分を含まない場合に比べて、腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、且つ腸溶性細粒から有効成分が速やかに溶出するという効果を奏する。

[0030] アルカリ金属塩としては、リチウム (Li)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、ルビジウム (Rb)、セシウム (Cs) 等のアルカリ金属の塩化物、フッ化物、臭化物、ヨウ化物、リン酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、カルボン酸塩、スルホン酸塩等が挙げられる。

アルカリ土類金属塩としては、マグネシウム (Mg)、カルシウム (Ca)、ストロンチウム (Sr)、バリウム (Ba) 等のアルカリ土類金属の塩化物、フッ化物、臭化物、ヨウ化物、リン酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩

、ホウ酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、カルボン酸塩、スルホン酸塩等が挙げられる。

アンモニウム塩としては、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、硫酸アンモニウム等が挙げられる。

可溶性金属塩としては、アルミニウム (A l)、チタン (T i)、バナジウム (V)、クロム (C r)、マンガン (M n)、鉄 (F e)、コバルト (C o)、ニッケル、(N i)、銅 (C u)、亜鉛 (Z n)、銀 (A g) 等の金属の塩化物、フッ化物、臭化物、ヨウ化物、リン酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、カルボン酸塩、スルホン酸塩等が挙げられる。

塩成分は、腸溶性細粒同士の凝集抑制の観点、および、医薬品添加物として使用可能である塩が多数存在するという観点から、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

[0031] 塩成分は、腸溶性細粒同士の凝集抑制の観点および、医薬品添加物として使用可能である塩が多数存在するという観点から、塩化物、臭化物又はヨウ化物を含むことが好ましく、塩化物を含むことがより好ましい。

[0032] 塩成分は、腸溶性細粒同士の凝集抑制の観点から、塩化カルシウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましい。中でも塩化カルシウムは、腸溶性細粒同士の凝集抑制効果が高いため、腸溶性細粒への添加量を、他の塩成分に比べて少量にすることができ、腸溶性細粒の平均粒子径の制御が容易になる点で、他の塩成分に比べて好ましい。

[0033] 腸溶性細粒の全質量に対する塩成分の含有量は、有効成分の種類、含有量、1日投与量、粒子径、塩成分の種類等を考慮して、適宜決定することができる。

塩化カルシウムを用いる場合には、腸溶性細粒の全質量に対する塩化カルシウムの含有量は、0.05質量%～10質量%であることが好ましく、0

、 1 質量%～8 質量%であることがより好ましく、 0. 5 質量%～5 質量%であることがさらに好ましい。

また、塩化ナトリウム又は塩化カリウムを用いる場合には、腸溶性細粒の全質量に対する塩化ナトリウム又は塩化カリウムの含有量は、 0. 05 質量%～10 質量%であることが好ましく、 0. 1 質量%～8 質量%であることがより好ましく、 1 質量%～6 質量%であることがさらに好ましい。

[0034] 塩成分は、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つに含まれていればよい。中でも、腸溶性細粒からの有効成分の溶出速度の観点から、塩成分は中間層に含まれることが好ましい。

なお、本発明の腸溶性細粒においては、アルカリ性成分と塩成分とを組み合わせることにより、腸溶層の溶解後も、塩成分によってポリマーが塩析現象で不溶化され、有効成分の溶出速度の低下が生じることもない。

[0035] 本発明の腸溶性細粒のより好ましい態様の 1 つとしては、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも 1 つが、塩成分と、糖又は糖アルコールとを含むことが挙げられる。これにより、有効成分の保存安定性がさらに向上しうる。

糖又は糖アルコールの種類は特に制限されるものではないが、 37℃における臨界相対湿度 70%以上の糖又は糖アルコールであることが好ましく、臨界相対湿度 80%以上の糖又は糖アルコールであることがより好ましく、臨界相対湿度 90%以上の糖又は糖アルコールであることがさらに好ましい。

糖としては、具体的には、乳糖、白糖、マルトース、トレハロース、デキストリン等が挙げられ、乳糖がより好ましい。

糖アルコールとしては、具体的には、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト等が挙げられ、マンニトール、エリスリトール、マルチトール又はラクチトールがより好ましい。

塩成分と、糖又は糖アルコールとの組合せとしては、塩化カルシウム及びマンニトールの組合せ、塩化ナトリウム及びマンニトールの組合せ、塩化ナ

トリウム及び乳糖の組合せ等が挙げられる。

塩化カルシウムは、他の塩成分に比べて吸湿性が高いが、塩化カルシウムとマンニトールとを組み合わせることにより、湿度の高い特殊な環境下においても有効成分の保存安定性を十分に維持することができるため好ましい。

[0036] 糖又は糖アルコールの含有量は、塩成分と糖又は糖アルコールとの組合せにより、適宜決定することができる。例えば、塩成分として塩化カルシウム、及び糖又は糖アルコールとしてマンニトールを用いた場合には、マンニトールの含有量は、塩化カルシウムの全質量に対して、10質量%～300質量%であることが好ましく、25質量%～200質量%であることがより好ましく、50質量%～150質量%であることがさらに好ましい。

[0037] 本発明の腸溶性細粒の別のより好ましい態様の1つとしては、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つが、塩成分と、吸水性のある無機物とを含むことが挙げられる。これにより、有効成分の保存安定性がさらに向上する。

吸水性のある無機物としては、潮解性を示す塩と共存させるとき、その潮解を防止することができるものであれば特に制限はなく用いることができる。

吸水性のある無機物としては、具体的には、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、水酸化アルミナマグネシウム等が挙げられる。好ましくは軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウムが挙げられる。

[0038] 塩成分と、吸水性のある無機物との組合せとしては、塩化カルシウム及び軽質無水ケイ酸の組合せ、塩化ナトリウム及び含水二酸化ケイ素の組み合わせ、塩化ナトリウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム酸の組合せ等が挙げられる。

塩化カルシウムは、他の塩成分に比べて潮解性が高いが、塩化カルシウムと軽質無水ケイ酸とを組み合わせることにより、湿度の高い特殊な環境下に

においても有効成分の保存安定性を十分に維持することができるため好ましい。

[0039] 吸水性のある無機物の含有量は、塩成分と吸水性のある無機物との組合せにより、適宜決定することができる。例えば、塩成分として塩化カルシウム、及び吸水性のある無機物として軽質無水ケイ酸を用いた場合には、軽質無水ケイ酸の含有量は、塩化カルシウムの全質量に対して、10質量%～300質量%であることが好ましく、25質量%～200質量%であることがより好ましく、50質量%～150質量%であることがさらに好ましい。

また、本発明の腸溶性細粒の別のより好ましい態様の1つとしては、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つが、塩成分と、糖又は糖アルコールと、吸水性のある無機物とを含むことが挙げられる。

[0040] <腸溶層>

腸溶層は、中間層を被覆する層であり、腸溶性コーティング剤を含むことが好ましい。また、腸溶層は、1つ以上の層から構成されていればよく、腸溶層は2層等の多層であってもよい。

[0041] 腸溶性コーティング剤とは、酸性pHでは実質的に不溶性であるが、より弱い酸性pHから、アルカリ性pHでは少なくとも部分的に可溶性である腸溶性ポリマーであれば特に制限されない。酸性pHとは、約0.5～約4.5のpHを示し、好ましくは、約1.0～約2.0のpHである。より弱い酸性pHからアルカリ性pHとは、約5.0～9.0を示し、好ましくは約6.0～約7.5である。

腸溶性コーティング剤が可溶性であるとは、20℃の接触する溶液への溶解度が、10g/L以上であることを意味する。

[0042] 腸溶性コーティング剤としては、例えば、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性（メタ）アクリル酸共重合体等が挙げられる。

腸溶性セルロース誘導体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース等が挙げられる。

腸溶性（メタ）アクリル酸共重合体としては、メタクリル酸共重合体及びアクリル酸共重合体が挙げられ、具体的には、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体等が挙げられる。

中でも、腸溶性膜としては、高濃度でも低粘度で微粒子コーティングが容易であるという観点で、（メタ）アクリル酸共重合体が好ましい。

腸溶性セルロース誘導体及び腸溶性アクリル酸共重合体としては、市販品を用いることができる。腸溶性セルロース誘導体の市販品としては、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（商品名：AQOAT、信越化学工業（株）製）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名：HPMCP、信越化学工業（株）製）、カルボキシメチルエチルセルロース（商品名：CMEC、フロイント産業（株）製）等が挙げられる。腸溶性アクリル酸共重合体の市販品としては、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（商品名：オイドラギットL100、オイドラギットS100、エボニック社製）、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（商品名：オイドラギットL100-55、オイドラギットL30D55、エボニック社製）、アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸コポリマー（商品名：オイドラギットFS30D、エボニック社製）等が挙げられる。

腸溶性コーティング剤は、その目的に応じて、いずれかの成分を1種単独で使用してもよく、性質が同様の2種以上又は性質の異なる2種以上の成分を組み合わせ使用してもよい。また、2種以上の成分を組み合わせ用いる場合には、例えば多層構造の形になるように使用することもできる。

腸溶性細粒の全質量に対する腸溶性コーティング剤の含有量は、有効成分の種類、含有量、1日投与量、粒子径等を考慮して、適宜決定することができる。

[0043] 腸溶層は、腸溶性コーティング剤の他に、本発明の効果を阻害しない範囲で、成形性の向上や服用を便利にする賦形剤として機能し得る成分や、成形

性の向上に寄与する結合剤として機能し得る成分、製造性の向上に寄与する滑沢剤や流動化剤として機能し得る成分、膜の可塑性を向上させる可塑剤として機能し得る成分、コーティング液のpHを調整するpH調整剤等が挙げられる。

成形性の向上や服用を便利にする賦形剤として機能し得る成分としては、具体的には、糖、糖アルコール、結晶セルロース、デンプンが挙げられる。

成形性の向上に寄与する結合剤として機能し得る成分としては、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、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

製造性の向上に寄与する滑沢剤や流動化剤として機能し得る成分としては、タルク、軽質無水ケイ酸、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

膜の可塑性を向上させる可塑剤として機能し得る成分としては、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル等が挙げられる。

pH調整剤としてはクエン酸、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

[0044] 腸溶層が中間層を被覆した形態とは、中間層の表面の少なくとも一部に腸溶層が存在している状態であればよい。腸溶層が、中間層の表面の1/4以上を被覆していることが好ましく、1/2以上を被覆していることがより好ましい。また、腸溶層が中間層の表面の全体を被覆していることが最も好ましい。

[0045] 中間層を腸溶層で被覆する際の腸溶層の被覆量は、中間層が腸溶層で被覆された形態になる量であれば特に制限されない。例えば、中間層の被覆に用いる腸溶層の質量は、中間層の全質量に対して、0.1倍量～15倍量であり、1倍量～5倍量であることが好ましく、2倍量～5倍量であることがより好ましい。

また、腸溶層の形成に際しては、中間層の全質量に対して、質量基準で、0.1倍量～15倍量であり、1倍量～5倍量であることが好ましく、2倍量～5倍量であることがより好ましい質量の腸溶層を構成する成分を、薬理的に許容される溶媒に溶解又は懸濁して、中間層に噴霧すればよい。なお、中間層が2以上の層から構成されている場合には、有効成分含有核から最も遠い層（腸溶層に最も近い層）を腸溶層により被覆する。

[0046] 腸溶層は、前述の通り、1つ以上の層から構成されていればよく、腸溶層は2層等であってもよい。

複数の腸溶層を設けることにより、有効成分の保存安定性等に影響を及ぼす成分の使用量を減らすこと、柔軟性の異なる層を設けて細粒の破損を抑制すること、溶解性の異なる層を設けることで有効成分の溶出を調整すること、製造性を向上させること等ができるため、腸溶層は2層以上であることが好ましい。

2層以上の腸溶層を設ける場合には、組成等を変えた複数の腸溶層コーティング液を、それぞれの腸溶層コーティング液ごとに複数回に分けて、中間層に噴霧すればよい。

[0047] 腸溶性細粒は、酸に不安定な有効成分、アルカリ性成分、中間層及び腸溶層の他、薬理的に許容し得るその他の製剤用添加物を含有することができる。その他の製剤用添加物としては、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等の結合剤、マンニトール、乳糖等の賦形剤、タルク、モノステアリン酸グリセリン等の滑沢剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン等の崩壊剤、等の他、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料、着色料等の医薬品の製造に一般的に用いられる製剤用添加物として公知の成分が挙げられる。なお、製剤用添加物として公知の成分としては、結合剤、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、等として機能する成分が挙げられ、1の成分が2以上の機能を担うものであってもよい。

[0048] 腸溶性細粒の体積平均粒子径は、1mm以下であることが好ましく、750 μ m以下であることがより好ましく、500 μ m以下であることがさらに

好ましい。

また、腸溶性細粒の体積平均粒子径は、 $50\mu\text{m}$ 以上であることが好ましく、 $150\mu\text{m}$ 以上であることがより好ましく、 $300\mu\text{m}$ 以上であることが更に好ましい。

[0049] 腸溶性細粒は、有効成分含有核を造粒し、造粒した有効成分含有核を中間層で被覆し、被覆された中間層を腸溶層で被覆すること等公知の方法に従い調製することができる。

有効成分含有核を造粒する方法、造粒した有効成分含有核を中間層で被覆する方法、及び被覆された中間層を腸溶層で被覆する方法等は特に制限されず、公知の方法を用いることができる。例えば、流動層造粒法、攪拌造粒法、スプレードライ等が挙げられる。

流動層造粒方法に使用しうる造粒機としては、例えば、流動層造粒機（製品名：FD-MP-01、パウレック（株）製）、フローコーター（製品名：FL-1、フロイント産業（株）製）等が上げられる。

[0050] 《医薬組成物》

本発明の医薬組成物は、酸に不安定な有効成分及びアルカリ性成分を含有する有効成分含有核と、有効成分含有核を被覆した中間層と、中間層を被覆した腸溶層とを有し、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つに、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分を含む腸溶性細粒を含む。

本発明の医薬組成物は、アルカリ性成分と、塩成分とを含有する腸溶性細粒を含むことで、腸液中において腸溶膜が溶解しても、腸溶膜のゲル化が防止され、腸溶性細粒同士の凝集を抑制し、医薬組成物から有効成分を速やかに放出し得る。

本発明の医薬組成物は、必要に応じて更に他の成分を含んでもよい。

酸に不安定な有効成分、アルカリ性成分、中間層、塩成分及び腸溶層については、腸溶性細粒について前述した事項をそのまま適用する。

医薬組成物は、崩壊剤、滑沢剤、賦形剤、結合剤、甘味剤、矯味剤、流動化剤、香料、着色料等の医薬品の製造に一般的に用いられる製剤用添加物として公知の成分を含んでいてもよい。

また、医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤などが挙げられるが、中でも錠剤が好ましく、特に口腔内崩壊錠が好ましい。

[0051] 崩壊剤としては、崩壊剤として機能し得る成分であれば、公知のものを使用することができる。例えば、トウモロコシデンプンやバレイショデンプン等のデンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。

これら崩壊剤の中でも、崩壊性の点から、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。

崩壊剤は、いずれかの崩壊剤を一種単独で使用してもよく、二種以上を併用してもよい。

崩壊剤の含有量は、適宜設定することができるが、腸溶性細粒の全質量に対し、0.01倍量～5倍量であることが好ましく、0.05倍量～1倍量であることがより好ましく、0.1倍量～0.5倍量であることがさらに好ましい。

[0052] 滑沢剤としては、滑沢剤として機能し得る成分であれば、公知のものを使用することができる。例えば、フマル酸ステアリルナトリウム、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等が挙げられる。

滑沢剤は、いずれかの滑沢剤を一種単独で使用してもよく、二種以上を併用してもよい。

滑沢剤の含有量は、適宜設定することができるが、腸溶性細粒の全質量に対し、0.001倍量～0.5倍量であることが好ましく、0.005倍量～0.1倍量であることがより好ましく、0.01倍量～0.05倍量であることがより好ましい。

[0053] 賦形剤としては、賦形剤として機能し得る成分であれば、公知のものを使用することができる。例えば、糖、糖アルコール、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

糖アルコールとしては、例えば、マンニトール、エリスリトール、イソマルト、ラクチロール、マルチトール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。これらの糖アルコールの中でも、口腔内崩壊錠の溶解性の点から、マンニトール及びエリスリトールが好ましい。

結晶セルロースは、市販品を用いることもできる。市販品としては、セオラス（旭化成ケミカルズ（株）製）、Pharmacel（DFE Pharma社製）等を使用することができる。

[0054] 結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

製剤用添加物は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用して用いてもよい。

製剤用添加物の含有量は、有効成分の種類、含有量、1日投与量、粒子径等を考慮して、適宜決定することができる。

[0055] 医薬組成物が口腔内崩壊錠である場合には、例えば、口腔内崩壊錠1錠に対する有効成分の含有量は、有効成分の種類により、一日投与量の下限值と上限値とを考慮して適宜決定することができる。例えば、有効成分として、ラベプラゾールナトリウムを用いる場合には、口腔内崩壊錠1錠に対して、10mg～20mgのラベプラゾールナトリウムを含有することが好ましい。

[0056] 医薬組成物が口腔内崩壊錠である場合には、例えば、口腔内崩壊錠の大きさ及び形状は医薬上許容されるものであれば特に限定されない。円形錠の場合は、直径7 mm～12 mm、厚さ3.0 mm～7.0 mm、好ましくは直径8 mm～11 mm、厚さ3.5 mm～6.5 mm等が挙げられ、変形錠の場合は、短径：4 mm～8 mm、長径8 mm～18 mm、好ましくは短径：4 mm～6.5 mm、長径：8 mm～15 mm等が挙げられ、厚さ3.0 mm～7.0 mm、好ましくは3.5 mm～6.5 mm等が挙げられる。

また、口腔内崩壊錠の硬度は、特に制限はないが、例えば錠剤径が8 mm～11 mm程度の円形状においては、崩壊性、輸送安定性、自動分包機の利用性等の観点から、錠剤硬度計による測定で、20 N以上100 N以下であることが好ましく、30 N以上80 N以下であることがより好ましい。なお、口腔内崩壊錠剤の硬度はSchleuniger社製の錠剤硬度計Model 8 Mを用いて測定する。

[0057] 本明細書においては、口腔内において錠剤の一部が崩壊したことを確認できた時間を崩壊時間とする。口腔内崩壊錠の崩壊時間は30秒未満であることが好ましく、崩壊時間は20秒未満であることがより好ましい。

口腔内崩壊錠を製造する方法は、特に制限されず、公知の方法を用いることができる。例えば、腸溶性細粒と、崩壊剤、滑沢剤、賦形剤、結合剤等の製剤用添加物とを、混合して、混合物を得て、得られた混合物を打錠機で打錠することにより口腔内崩壊錠を得ることができる。

腸溶性細粒と、製剤用添加物とを混合する方法は特に制限されない。例えば、V型混合器（筒井理化学器械（株）製）、流動層造粒機（パウレック（株）製）等の公知の混合器を用いて混合することができる。

また、得られた混合物を打錠する方法も特に制限されるものではない。例えば、ロータリー打錠機（製品名HT-P18A、（株）畑鉄工所製）等の公知の打錠機を用いて打錠することができる。

実施例

[0058] 以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はその主旨

を越えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。なお、特に断らない限り、「部」は質量基準である。

[0059] (実施例1)

(1) 原薬層コーティング細粒(有効成分含有核)の製造

マンニトールの150~250 μ mの球形球状顆粒(フロイント産業(株)製;ノンパレル108)600gを流動層造粒機(パウレック(株)製;MP-01(SPC))に仕込み、給気温度60℃、排気温度約30℃、流速5g/minに調整し、予め調製した下記組成の原薬液を噴霧コーティングした。

規定量1500gの原薬液を噴霧した時点で噴霧を止め、給気温度を60℃として15分間乾燥を行った。50号の丸篩(300 μ m)と70号の丸篩(212 μ m)で篩過して原薬層コーティング細粒を得た。

[0060] [原薬液]

ラベプラゾールナトリウム	320部
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプSSL)	96部
水酸化ナトリウム	32部
精製水	1552部

[0061] (2) 中間層コーティング細粒の製造

前記原薬層コーティング細粒700gを流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、排気温度約30℃、流速6g/minに調整し、予め調製した下記組成の中間層1コーティング液を噴霧コーティングした。

規定量1020gの中間層1コーティング液を噴霧した時点で噴霧を止め、給気温度を60℃として15分間乾燥を行い、中間層1コーティング細粒を得た。

さらに、中間層1コーティング細粒700gを流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、排気温度約30℃、流速6g/minに調整し、予め調製した下記組成の中間層2コーティング液を噴霧コーティングした。

規定量1694gの中間層2コーティング液を噴霧した時点で噴霧を止め

、給気温度を60℃として15分間乾燥を行った。42号の丸篩（355 μ m）と60号の丸篩（250 μ m）で篩過して中間層2コーティング細粒を得た。

[0062] [中間層1コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5 mPa・s）50部

タルク 20部

マンニトール 50部

水酸化ナトリウム 12部

精製水 868部

[0063] [中間層2コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5 mPa・s）10部

タルク 4部

マンニトール 10部

精製水 176部

[0064] (3) 塩含有層（中間層3）コーティング細粒の製造

前記中間層2コーティング細粒10gを微量流動層造粒機（ダルトン（株）製；微量流動層／造粒・コーティング装置（ドラフトチューブ付））に仕込み、給気温度60℃、液速0.3 g/minに調製し、予め調製した下記組成の塩含有コーティング液を規定量31.4 g噴霧コーティングした後、給気温度60℃で30分間乾燥を行った。36号の丸篩（425 μ m）と60号の丸篩（250 μ m）で篩過して塩含有層コーティング細粒を得た。

[0065] [塩含有層コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5 mPa・s）10部

タルク 4部

塩化ナトリウム	10部
精製水	176部

[0066] (4) 腸溶性細粒の製造

前記塩含有コーティング細粒 8 g を微量流動層造粒機に仕込み、室温給気、流速 0.3 g/min に調製し、予め調製した下記組成の腸溶層 1 コーティング液、腸溶層 2 コーティング液、マンニトール液それぞれを既定量 8.6 g、45.1 g、1.5 g ずつ連続して噴霧コーティングした後、給気温度を 80℃ として 30 分間乾燥を行った。30 号の丸篩 (500 μm) と 42 号の丸篩 (355 μm) で篩過して、中間層を被覆した腸溶層を含む腸溶性細粒を得た。

[0067] [腸溶層 1 コーティング液]

メタクリル酸コポリマー LD (30 w/w% 水分散液)	300部
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液 (30 w/w% 水分散液)	33.3部
マクロゴール 6000	10部
モノステアリン酸グリセリン	6部
ポリソルベート 80	2.4部
無水クエン酸	0.025部
精製水	428部

[0068] [腸溶層 2 コーティング液]

メタクリル酸コポリマー LD (30 w/w% 水分散液)	300部
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液 (30 w/w% 水分散液)	33.3部
クエン酸トリエチル	10部
モノステアリン酸グリセリン	6部
ポリソルベート 80	2.4部

無水クエン酸	0.025部
黄色三二酸化鉄	0.1部
精製水	428部

[0069] [マンニトール液]

マンニトール	14部
精製水	86部

[0070] (5) 賦形剤造粒物の製造

マンニトール、キシリトール、結晶セルロース、クロスボビドン及び無水リン酸水素カルシウム混合物（富士化学工業（株）製；エフメルトType C）320g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）製；L-HPC NBD-022）50g、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ（株）製；セオラス KG-802）50gを流動層造粒機（パウレック（株）製；MP-01（FD））に仕込み、給気温度60℃、液速5g/minに調製し、マンニトール25g、無水クエン酸5gを精製水220gに溶解させた液を噴霧し造粒を行った。続けて15分間乾燥を行い、賦形剤造粒物を得た。

(6) 口腔内崩壊錠の製造

前記賦形剤造粒物938mg、前記腸溶性細粒847mg、ステアリン酸マグネシウム18mgをバイアル瓶中で十分に混合して打錠末を得た。この打錠末361mgを量り取り、卓上簡易錠剤成型機（市橋精機（株）製；HANDTAB-Jr）を用いて、9mmφ、標準R面の杵で6kNで30秒間圧縮成型して口腔内崩壊錠（錠剤）を得た。

[0071] 実施例1で得られた口腔内崩壊錠1錠中に含まれる腸溶性細粒の含有量は168.8mgである。また、口腔内崩壊錠1錠中に含まれるラベプラゾールナトリウムの含有量は10mgであり、腸溶性細粒の全質量に対するラベプラゾールナトリウムの含有率は5.9質量%である。口腔内崩壊錠1錠中に含まれる有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有量は1mgであり、腸溶性細粒の全質量に対する有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有率

は0.6質量%である。口腔内崩壊錠1錠中に含まれる塩化ナトリウムの含有量は9.417mgであり、腸溶性細粒の全質量に対する塩化ナトリウムの含有率は5.6質量%である。

[0072] (実施例2)

実施例1(3)塩含有層コーティング細粒の製造における塩化ナトリウムを塩化カリウムとした以外は実施例1と同様にして口腔内崩壊錠(錠剤)を得た。

[0073] (実施例3)

実施例1(3)塩含有層コーティング細粒の製造における塩化ナトリウムを塩化カルシウムとした以外は実施例1と同様にして口腔内崩壊錠(錠剤)を得た。

[0074] (実施例4)

実施例1(1)及び(2)と同様にして作製した中間層コーティング細粒を用いて以下のように塩の量を実施例1の約1/2とした腸溶性細粒を作製し、実施例1(5)と同様にして作製した賦形剤造粒物と混合、打錠して口腔内崩壊錠(錠剤)を作製した。

[0075] (3) 塩含有層コーティング細粒の製造

実施例1(2)記載の中間層2コーティング細粒10gを微量流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、液速0.3g/minに調製し、予め調製した下記組成の塩含有コーティング液を規定量15.7g噴霧コーティングした後、給気温度60℃で30分間乾燥を行った。36号の丸篩(425μm)と60号の丸篩(250μm)で篩過して塩含有層コーティング細粒を得た。

[0076] [塩含有層コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(タイプ2910、粘度4.5mPa・s) 10部

タルク 4部

塩化ナトリウム 10部

精製水

176部

[0077] (4) 腸溶性細粒の製造

前記塩含有コーティング細粒 8 g を微量流動層造粒機に仕込み、室温給気、流速 0.3 g/min に調製し、実施例 1 (4) と同様の組成で予め調製した腸溶層 1 コーティング液、腸溶層 2 コーティング液、マンニトール液それぞれを既定量 8.9 g、47.5 g、1.6 g ずつ連続して噴霧コーティングした後、給気温度を 80℃ として 30 分間乾燥を行った。30 号の丸篩 (500 μ m) と 42 号の丸篩 (355 μ m) で篩過して腸溶性細粒を得た。

[0078] (6) 口腔内崩壊錠の製造

実施例 1 (5) 記載の賦形剤造粒物 826 mg、前記腸溶性細粒 746 mg、ステアリン酸マグネシウム 16 mg をバイアル瓶中で十分に混合して打錠末を得た。この打錠末 318 mg を量り取り、卓上簡易錠剤成型機を用いて、9 mm ϕ 、標準 R 面の杵で 6 kN で 30 秒間圧縮成型して口腔内崩壊錠 (錠剤) とした。

[0079] 実施例 4 で得られた口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれる腸溶性細粒の含有量は 149.6 mg である。また、口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれるラベプラゾールナトリウムの含有量は 10 mg であり、腸溶性細粒の全質量に対するラベプラゾールナトリウムの含有率は 6.7 質量% である。口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれる有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有量は 1 mg であり、腸溶性細粒の全質量に対する有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有率は 0.7 質量% である。口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれる塩化ナトリウムの含有量は 4.708 mg であり、腸溶性細粒の全質量に対する塩化ナトリウムの含有率は 3.1 質量% である。

[0080] (実施例 5)

実施例 4 (3) 塩含有層コーティング細粒の製造における塩化ナトリウムを塩化カリウムとした以外は実施例 1 と同様にして口腔内崩壊錠 (錠剤) を得た。

[0081] (実施例6)

実施例4 (3) 塩含有層コーティング細粒の製造における塩化ナトリウムを塩化カルシウムとした以外は実施例1と同様にして口腔内崩壊錠(錠剤)を得た。

[0082] (実施例7)

実施例1 (1) 及び(2)と同様にして作製した中間層コーティング細粒を用いて以下のように塩の量を実施例1の約1/4とした細粒を作製し、実施例1 (5)と同様にして作製した賦形剤造粒物と混合、打錠して口腔内崩壊錠(錠剤)を作製した。

[0083] (3) 塩含有層コーティング細粒の製造

実施例1 (2) 記載の中間層2コーティング細粒10gを微量流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、液速0.3g/minに調製し、予め調製した下記組成の塩含有コーティング液を規定量7.9g噴霧コーティングした後、給気温度60℃で30分間乾燥を行った。36号の丸篩(425μm)と60号の丸篩(250μm)で篩過して塩含有層コーティング細粒を得た。

[0084] [塩含有層コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(タイプ2910、粘度4.5mPa・s) 10部

タルク 4部

塩化カルシウム 10部

精製水 176部

[0085] (4) 腸溶性細粒の製造

前記塩含有コーティング細粒8gを微量流動層造粒機に仕込み、室温給気、液速0.3g/minに調製し、実施例1 (4)と同様の組成で予め調製した腸溶層1コーティング液、腸溶層2コーティング液、マンニトール液それぞれを既定量9.2g、48.9g、1.7gずつ連続して噴霧コーティングした後、給気温度を80℃として30分間乾燥を行った。30号の丸

篩（ $500\mu\text{m}$ ）と42号の丸篩（ $355\mu\text{m}$ ）で篩過して腸溶性細粒を得た。

[0086] （6）口腔内崩壊錠の製造

実施例1（5）記載の賦形剤造粒物 768mg 、前記腸溶性細粒 694mg 、ステアリン酸マグネシウム 15mg をバイアル瓶中で十分に混合して打錠末を得た。この打錠末 296mg を量り取り、卓上簡易錠剤成型機を用いて、 $9\text{mm}\phi$ 、標準R面の杵で 6kN で30秒間圧縮成型して口腔内崩壊錠（錠剤）とした。

[0087] 実施例7で得られた口腔内崩壊錠1錠中に含まれる腸溶性細粒の含有量は 139.8mg である。また、口腔内崩壊錠1錠中に含まれるラベプラゾールナトリウムの含有量は 10mg であり、腸溶性細粒の全質量に対するラベプラゾールナトリウムの含有率は7.2質量%である。口腔内崩壊錠1錠中に含まれる有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有量は 1mg であり、腸溶性細粒の全質量に対する有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有率は0.7質量%である。口腔内崩壊錠1錠中に含まれる塩化カルシウムの含有量は 2.375mg であり、腸溶性細粒の全質量に対する塩化カルシウムの含有率は1.7質量%である。

[0088] （比較例1）

実施例1（1）（2）と同様にして作製した中間層コーティング細粒を用いて以下のように塩を加えない細粒を作製し、実施例1（5）と同様にして作製した賦形剤造粒物と混合、打錠して口腔内崩壊錠（錠剤）を作製した。

[0089] （4）腸溶性細粒の製造

前記塩非含有コーティング細粒 9g を微量流動層造粒機に仕込み、室温給気、流速 $0.3\text{g}/\text{min}$ に調製し、実施例1（4）と同様の組成で予め調製した腸溶層1コーティング液、腸溶層2コーティング液それぞれを既定量 10.5g 、 56.6g ずつを連続して噴霧コーティングした後、給気温度を 80°C として30分間乾燥を行った。 30 号の丸篩（ $500\mu\text{m}$ ）と42号の丸篩（ $355\mu\text{m}$ ）で篩過して腸溶性細粒を得た。

[0090] (6) 口腔内崩壊錠の製造

マンニトール、キシリトール、結晶セルロース、クロスポビドン及び無水リン酸水素カルシウム混合物（富士化学工業製；エフメルトType C）10.5g、エリスリトール（物産フードサイエンス（株）製）15.8g、クロスポビドン（ISP社製；Polyp lasdone XL）9.5g、フマル酸ステアリルナトリウム（JRS PHARMA社製；PRUV）1.9gをバイアル瓶中で十分に混合した。前記混合末696mg、前記腸溶性細粒984mgをバイアル瓶中でさらに混合し打錠末を得た。この打錠末280mgを量り取り、卓上簡易錠剤成型機を用いて、9mmφ、標準R面の杵で6kNで30秒間圧縮成型して口腔内崩壊錠（錠剤）とした。

[0091] 実施例1～実施例7及び比較例1にかかる口腔内崩壊錠について、日本薬局方溶出試験第2液での溶出試験を行った。

実施例1～実施例7及び比較例1にかかる口腔内崩壊錠の溶出試験は日本分光（株）製の溶出試験機DT-810を用いてパドル法で実施した。溶出溶媒の容積は900mL、温度は37±0.5℃に維持し、パドル速度は50rpmとした。錠剤から放出されるラベプラゾールナトリウムの量をUV分光光度計により、290nmの波長で測定し溶出率（%）を算出した。

その結果（溶出率（%））を下記表1に示す。

[0092] [表1]

時間/分	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1
15	88.3%	63.2%	14.1%	74.2%	46.0%	58.8%	42.4%	38.0%
30	105.5%	99.5%	40.8%	97.3%	95.9%	102.1%	102.1%	47.8%
60	104.1%	100.8%	64.5%	98.2%	99.1%	101.7%	101.4%	57.6%
120	102.1%	100.8%	99.0%	102.2%	99.6%	101.3%	101.2%	73.0%

[0093] 表1の結果より明らかである通り、実施例1～実施例7にかかる全ての口腔内崩壊錠はベッセル内にて有効成分が溶出した。

なお、実施例1～実施例7（実施例3を除く）では、30分でほぼ95%

以上の溶出率に達しており、有効成分が速やかに放出されている。これらの実施例において、溶出試験中、腸溶性細粒はそれぞれが粒の状態を維持していた。

一方で、比較例 1 では 30 分において 50 % 程度の溶出率を示しており、120 分においても溶出率は 75 % に満たない。このとき、ベッセル底部にて口腔内崩壊錠（錠剤）内の細粒同士が凝集した塊が観察された。この凝集塊内部にある細粒からの溶出は周囲の腸溶性細粒のポリマーに阻害されるため、実施例 1 ～実施例 7（実施例 3 を除く）のような速やかな溶出がなされないものと考えられる。

例外的に 60 分溶出率の低い実施例 3 は、塩成分として、実施例 1 の塩化ナトリウム、実施例 2 の塩化カリウムと同質量の塩化カルシウムを添加した実施例である。この実施例 3 においても細粒同士の凝集が観察されたが、塩成分を添加しなかった比較例 1 とは細粒凝集の様子が異なり、細粒全体が白色の凝集を生じていた。塩化カルシウムは塩析能力の序列として知られる *Hofmeister series* において、塩化ナトリウム、塩化カリウムより上位に位置づけられる。実施例 3 では、塩化カルシウムの強力な塩析効果により腸溶性細粒中のポリマーが塩析、不溶化されたために、腸溶性細粒の凝集が生じたために他の実施例に比べて初期の溶出率が低下したものと考えられるが、120 分後には 99 % の溶出率に達しており、実用的には比較例に対して十分な優位性を有する。

[0094]（実施例 8）

以下のようにして、塩含有層にマンニトールを添加した腸溶性細粒、及び口腔内崩壊錠を作製した。

[0095]（1）原薬層コーティング細粒の製造

マンニトールの 150 ～ 250 μm の球形球状顆粒（フロイント産業（株）製；ノンパレル 108）600 g を流動層造粒機（パウレック（株）製；MP-01（SPC））に仕込み、給気温度 60 °C、給気風量 30 ～ 50 m^3/h 、液速約 5 g/min で調整し、予め調製した下記組成の原薬液を規定量

1600g 噴霧コーティングした後、給気温度を80℃として30分間乾燥を行った。50号の丸篩（300μm）と70号の丸篩（212μm）で篩過して原薬層コーティング細粒（有効成分含有核）を得た。

[0096] [原薬液]

ラベプラゾールナトリウム	240部
ヒドロキシプロピルセルロース（タイプSSL）	72部
水酸化ナトリウム	24部
精製水	1264部

[0097] (2) 中間層コーティング細粒の製造

前記原薬層コーティング細粒600gを流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、給気風量40～50m³/h、液速約5g/minで調整し、予め調製した下記組成の中間層1コーティング液を874g、中間層2コーティング液を1718g、塩含有層コーティング液を733g、順に噴霧コーティングした後、給気温度を80℃として30分間乾燥を行った。36号の丸篩（425μm）と60号の丸篩（250μm）で篩過して塩含有層コーティング細粒を得た。

[0098] [中間層1コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5mPa・s）	50部
タルク	20部
マンニトール	50部
水酸化ナトリウム	12部
精製水	868部

[0099] [中間層2コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5mPa・s）	10部
タルク	4部
マンニトール	10部

精製水	176部
-----	------

[0100] [塩含有層コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5 mPa・s）10部

タルク	4部
-----	----

塩化カルシウム	10部
---------	-----

マンニトール	10部
--------	-----

精製水	166部
-----	------

[0101] (3) 腸溶性細粒の製造

前記塩含有コーティング細粒500gを流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、給気風量50～70m³/h、液速5～10g/minで調整し、予め調製した下記組成の腸溶層1コーティング液、腸溶層2コーティング液、マンニトール液それぞれを既定量677g、4599g、488gずつ連続して噴霧コーティングした後、給気温度60℃のまま60分間乾燥し、さらに給気温度を80℃として60分間乾燥を行った。30号の丸篩（500μm）と42号の丸篩（355μm）で篩過して腸溶性細粒を得た。

[0102] [腸溶層1コーティング液]

メタクリル酸コポリマーLD（30w/w%水分散液）266.7部

アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液（30w/w%水分散液）

66.7部

マクロゴール6000	10部
------------	-----

モノステアリン酸グリセリン	6部
---------------	----

ポリソルベート80	1.5部
-----------	------

無水クエン酸	0.025部
--------	--------

精製水	422部
-----	------

[0103] [腸溶層2コーティング液]

メタクリル酸コポリマーLD（30w/w%水分散液）266.7部

アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液（30 w/w%水分分散液）

66.7部

クエン酸トリエチル

10部

モノステアリン酸グリセリン

6部

ポリソルベート80

1.5部

無水クエン酸

0.025部

黄色三二酸化鉄

0.1部

精製水

237部

[0104] [マンニトール液]

マンニトール

14部

精製水

86部

[0105] (4) 賦形剤造粒物の製造

マンニトール、キシリトール、結晶セルロース、クロスボビドン及び無水リン酸水素カルシウム混合物（富士化学工業（株）製；エフメルトType C）426.7g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース66.7g、結晶セルロース66.7gを流動層造粒機（パウレック（株）製；MP-01（FD））に仕込み、給気温度50℃、給気風量20～30m³/h、液速5～8g/minに調製し、マンニトール35g、無水クエン酸7gを精製水308gに溶解させた液を噴霧し造粒を行った。給気温度を80℃として20分間乾燥を行い、賦形剤造粒物を得た。

[0106] (5) 口腔内崩壊錠の製造

前記腸溶性細粒39.91質量%、前記賦形剤造粒物57.03質量%、スクラロース（三栄減エフ・エフ・アイ（株）製）0.51質量%、香料（高砂香料工業（株）製；ストロベリーミクロン）0.10質量%、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（富士化学工業（株）製；ノイシリンUFL2）2.00質量%、ステアリン酸マグネシウム（太平化学産業（株）製）0.45質量%の比率で混合、打錠を行った。ステアリン酸マグネシウムを除

く成分を30分間混合機にて混合後、ステアリン酸マグネシウムを加えてさらに30分間混合して打錠末を得た。この打錠末を打錠機（RIVA S. A. 製；PICCOLA NOVA B-10）を用いて、一錠あたり540mgとし、11.0mmφ、2段R面の杵で打錠して、口腔内崩壊錠（錠剤）を得た。

[0107] 実施例8で得られた口腔内崩壊錠1錠中に含まれる腸溶性細粒の含有量は216.4mgである。また、口腔内崩壊錠1錠中に含まれるラベプラゾールナトリウムの含有量は10mgであり、腸溶性細粒の全質量に対するラベプラゾールナトリウムの含有率は4.6質量%である。口腔内崩壊錠1錠中に含まれる有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有量は1mgであり、腸溶性細粒の全質量に対する有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有率は0.5質量%である。口腔内崩壊錠1錠中に含まれる塩化カルシウムの含有量は2.382mgであり、腸溶性細粒の全質量に対する塩化カルシウムの含有率は1.1質量%である。

[0108] （実施例9）

実施例8（1）と同様にして作製した原薬層コーティング細粒を用いて、以下のように塩含有層に軽質無水ケイ酸を添加した腸溶性細粒、及び口腔内崩壊錠を作製した。

[0109] （2）中間層コーティング細粒の製造

前記原薬層コーティング細粒600gを流動層造粒機（パウレック（株）製；MP-01（SPC））に仕込み、給気温度60℃、給気風量40～50m³/h、液速約5g/minで調整し、予め調製した下記組成の中間層1コーティング液を874g、中間層2コーティング液を1718g、順に噴霧コーティングした後、給気温度を80℃として30分間乾燥を行った。42号の丸篩（355μm）と60号の丸篩（250μm）で篩過して中間層コーティング細粒を得た。

[0110] [中間層1コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（タイプ2910、粘度4.5mPa

・ s) 50部

タルク	20部
マンニトール	50部
水酸化ナトリウム	12部
精製水	868部

[0111] [中間層2コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (タイプ2910、粘度4.5 mPa

・ s) 10部

タルク	4部
マンニトール	10部
精製水	176部

[0112] (3) 塩含有層コーティング細粒の製造

前記中間層コーティング細粒600gを流動層造粒機に仕込み、給気温度50℃、給気風量30~40m³/h、液速約6g/minで調整し、予め調製した下記組成の塩析層コーティング液を477g噴霧コーティングした後、給気温度を80℃として30分間乾燥を行った。36号の丸篩(425μm)と60号の丸篩(250μm)で篩過して塩含有層コーティング細粒を得た。

[0113] [塩含有層コーティング液]

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (タイプ2910、粘度4.5 mPa

・ s) 10部

タルク	4部
塩化カルシウム	10部
軽質無水ケイ酸	10部
精製水	166部

[0114] (4) 腸溶性細粒の製造

前記塩含有コーティング細粒500gを流動層造粒機に仕込み、給気温度60℃、給気風量50~70m³/h、液速5~10g/minで調整し、実

施例 1 (4) と同様の組成で予め調製した腸溶層 1 コーティング液、腸溶層 2 コーティング液、マンニトール液それぞれを既定量 677 g、5113 g、509 g ずつ連続して噴霧コーティングした後、給気温度 60℃ のまま 60 分間乾燥し、さらに給気温度を 80℃ として 60 分間乾燥を行った。30 号の丸篩 (500 μ m) と 42 号の丸篩 (355 μ m) で篩過して腸溶性細粒を得た。

[0115] (5) 賦形剤造粒物の製造

実施例 8 (4) と同様にして賦形剤造粒物を得た。

[0116] (6) 口腔内崩壊錠の製造

前記腸溶性細粒 39.91 質量%、前記賦形剤造粒物 57.03 質量%、スクラロース (三栄減エフ・エフ・アイ (株) 製) 0.51 質量%、香料 (高砂香料工業 (株) 製; ストロベリーミクロン) 0.10 質量%、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (富士化学工業 (株); ノイシリン UFL2) 2.00 質量%、ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業 (株) 製) 0.45 質量% の比率で混合、打錠を行った。ステアリン酸マグネシウムを除く成分を 30 分間混合機にて混合後、ステアリン酸マグネシウムを加えてさらに 30 分間混合して打錠末を得た。この打錠末を打錠機 (RIVA S. A. 製; PICCOLA NOVA B-10) を用いて、一錠あたり 575 mg とし、11.0 mm ϕ 、2 段 R 面の杵で打錠して、口腔内崩壊錠 (錠剤) を得た。

[0117] 実施例 9 で得られた口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれる腸溶性細粒の含有量は 230.8 mg である。また、口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれるラベプラゾールナトリウムの含有量は 10 mg であり、腸溶性細粒の全質量に対するラベプラゾールナトリウムの含有率は 4.3 質量% である。口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれる有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有量は 1 mg であり、腸溶性細粒の全質量に対する有効成分含有核中の水酸化ナトリウムの含有率は 0.4 質量% である。口腔内崩壊錠 1 錠中に含まれる塩化カルシウムの含有量は 2.382 mg であり、腸溶性細粒の全質量に対する塩化カルシウム

の含有率は1.0質量%である。

[0118] 実施例7、実施例8、実施例9にかかる口腔内崩壊錠を25℃75%RHの湿度過酷条件下にて3日放置したところ、実施例7にかかる口腔内崩壊錠では細粒が黄色から褐色へと変色しているのが観察されたが、実施例8及び実施例9にかかる口腔内崩壊錠では明確な変色は観察されず、対湿度性が向上していることが確認された。

湿度過酷条件下において生じた実施例7に係る口腔内崩壊錠の褐変は原薬の分解に起因すると考えられる。これらの実施例では塩成分として塩化カルシウムを使用しているが、塩化カルシウムは吸湿性が高く、また、潮解性を有する。実施例7では塩の吸湿性に起因し、原薬の分解が促進され褐変したと考えられる。一方の実施例8では吸湿性の低いマンニトールを塩含有層に共存させたことで、層全体の吸湿量が低下したと考えられる。また、実施例9では軽質無水ケイ酸が、塩と拮抗的に吸湿することで塩の潮解を防止するように働いたのではないかと考えられる。

[0119] 日本出願2013-047358号の開示及び日本出願2013-225760号の開示はそれらの全体が参照により本明細書に取り込まれる。

本明細書に記載された全ての文献、特許出願、及び技術規格は、個々の文献、特許出願、及び技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] 酸に不安定な有効成分及びアルカリ性成分を含有する有効成分含有核と、有効成分含有核を被覆した中間層と、中間層を被覆した腸溶層とを有し、有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つに、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分を含む腸溶性細粒。
- [請求項2] 塩成分が、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1に記載の腸溶性細粒。
- [請求項3] 塩成分が、塩化物を含む請求項1又は請求項2に記載の腸溶性細粒。
- [請求項4] 塩成分が、塩化カルシウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項5] 塩成分が、塩化カルシウムを含む請求項1～請求項4のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項6] アルカリ性成分が、飽和水溶液の25℃におけるpHが12以上であるアルカリを含む請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項7] アルカリ性成分が、水酸化ナトリウムを含む請求項1～請求項6のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項8] 酸に不安定な有効成分が、プロトンポンプインヒビターを含む請求項1～請求項7のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項9] 酸に不安定な有効成分が、ベンズイミダゾール系化合物又はその塩を含む請求項1～請求項8のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項10] 酸に不安定な有効成分が、ラベプラゾール又はラベプラゾールナトリウムを含む請求項1～請求項9のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。

- [請求項11] 中間層が2層又はそれ以上の複数の層からなる請求項1～請求項10のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項12] 中間層が2層又はそれ以上の複数の層からなる腸溶性細粒において、少なくとも最も内側の中間層にアルカリ性成分が含まれる請求項1～請求項11のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項13] 腸溶層が、（メタ）アクリル酸共重合体を含む請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項14] 有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分と、糖又は糖アルコールとを含む請求項1～請求項13のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項15] 有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分と、吸水性のある無機物とを含む請求項1～請求項13のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項16] 有効成分含有核及び中間層からなる群より選ばれる少なくとも1つが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び可溶性金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩成分と、糖又は糖アルコールと、吸水性のある無機物とを含む請求項1～請求項13のいずれか1項に記載の腸溶性細粒。
- [請求項17] 請求項1～請求項16のいずれか1項に記載の腸溶性細粒を複数含む医薬組成物。
- [請求項18] 口腔内崩壊錠である請求項17に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/051547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/02(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/50(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/02, A61K9/20, A61K9/50, A61K31/4439, A61K47/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 05-294831 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 09 November 1993 (09.11.1993), claims; examples & US 4786505 A & EP 247983 A2 & EP 567201 A2 & EP 496437 A2	1-3, 6-18 4, 5
A	JP 11-508577 A (BYK Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH), 27 July 1999 (27.07.1999), & US 5945124 A & US 6068856 A & US 6274173 B1 & EP 841903 A1 & EP 1213015 A1 & WO 1997/002020 A1	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 April, 2014 (04.04.14)

Date of mailing of the international search report
15 April, 2014 (15.04.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K47/02(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/50(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K47/02, A61K9/20, A61K9/50, A61K31/4439, A61K47/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 05-294831 A (吉富製薬株式会社) 1993. 11. 09, 請求項、実施例 & US 4786505 A & EP 247983 A2 & EP 567201 A2 & EP 496437 A2	1-3, 6-18 4, 5
A	JP 11-508577 A (ビイク グルデン ロンベルク ヒエーミツシエ フアブリーク ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフ ツング) 1999. 07. 27, & US 5945124 A & US 6068856 A & US 6274173 B1 & EP 841903 A1 & EP 1213015 A1 & WO 1997/002020 A1	1-18

☐ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 4 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池上 京子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

4 6 6 7