

(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2008-13480
(P2008-13480A)

(43) 公開日 平成20年1月24日(2008.1.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-185760 (P2006-185760)	(71) 出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(22) 出願日	平成18年7月5日(2006.7.5)	(74) 代理人	100090686 弁理士 鎌田 充生
		(72) 発明者	山澤 正樹 大阪市旭区赤川1-3-8 沢井製薬株式会社製剤研究センター内
		(72) 発明者	保坂 昌一 大阪市旭区赤川1-3-8 沢井製薬株式会社製剤研究センター内
		(72) 発明者	小林 真由子 大阪市旭区赤川1-3-8 沢井製薬株式会社製剤研究センター内

最終頁に続く

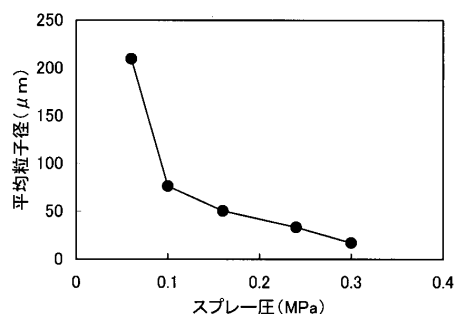
(54) 【発明の名称】 薬物含有微粒子およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 粒子径が小さく、コーティング量が少量であっても、苦みを有効に抑制でき、薬物の溶出性をコントロールできる薬物含有微粒子およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 流動中の平均粒子径1~25 μmの薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を、スプレー圧0.1~0.3 MPa及び平均ミスト径10~50 μmで噴霧してコーティングすることにより、平均粒子径10~100 μmの薬物含有微粒子を製造する。水不溶性高分子には、セルロースエーテル類、アクリル酸系共重合体を使用できる。薬物粒子100重量部に対するコーティング液の噴霧割合は、固形分換算で0.02~0.6重量部/分である。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流動中の薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を噴霧して得られた薬物含有微粒子であって、平均粒子径 $1 \sim 25 \mu\text{m}$ の薬物と、この薬物を被覆する水不溶性高分子を含む被覆層とで構成され、平均粒子径が $10 \sim 100 \mu\text{m}$ である薬物含有微粒子。

【請求項 2】

薬物の平均粒子径が $3 \sim 15 \mu\text{m}$ であり、水不溶性高分子が、セルロースエーテル類およびアクリル酸系共重合体から選択された少なくとも一種であり、平均粒子径が $15 \sim 80 \mu\text{m}$ である請求項 1 記載の薬物含有微粒子。

【請求項 3】

薬物が、ファモチジン、酒石酸ゾルピデム、ベシル酸アムロジピン、リスペリドン、アジスロマイシン、および塩酸セチリジンから選択された少なくとも一種である請求項 1 記載の薬物含有微粒子。

【請求項 4】

水不溶性高分子が、エチルセルロース、およびアクリル酸系共重合体から選択された少なくとも一種である請求項 1 記載の薬物含有微粒子。

【請求項 5】

水不溶性高分子のコーティング量が、薬物粒子 100 重量部に対して、 $20 \sim 75$ 重量部である請求項 1 記載の薬物含有微粒子。

【請求項 6】

流動中の平均粒子径 $1 \sim 25 \mu\text{m}$ の薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を噴霧してコーティングする方法であって、スプレー圧 $0.1 \sim 0.3 \text{MPa}$ 及び平均ミスト径 $10 \sim 50 \mu\text{m}$ でコーティングし、平均粒子径が $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の薬物含有微粒子を製造する方法。

【請求項 7】

スプレー圧 $0.1 \sim 0.27 \text{MPa}$ で、薬物粒子 100 重量部に対して、コーティング液を固形分換算で $0.02 \sim 0.6$ 重量部 / 分の割合で噴霧する請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

請求項 1 記載の薬物含有微粒子を含む固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、苦みを有する薬物を含有し、粒子径が小さくても、苦みが有効にマスキングされた薬物含有微粒子、およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬固形製剤においては、原末の溶出特性などをコントロールするため、原末をバインダーで造粒したり、コーティング液でコーティングしている。特表平 5 - 500674 号公報（特許文献 1）には、イブプロフェンなどの薬物からなる核（例えば、 $100 \sim 1200 \mu\text{m}$ の核）であって、 $\text{pH} 5$ 以上でのみ溶解する高分子で被覆される核、および口腔中で外核の溶解を減少又は防止するための酸性化合物からなる経口投与用医薬製剤が開示されている。この文献には、薬物を造粒して顆粒を生成させ、この顆粒を流動層コーティングすることが記載されている。特表平 6 - 502194 号公報（特許文献 2）には、崩壊剤混合物が、口中で錠剤がきわめて短時間で崩壊するような崩壊時間を与えるのに適している、急速崩壊性多粒子状錠剤であって、有効物質が被覆された微結晶、または被覆又は非被覆の微粒子の形状で存在する急速崩壊性多粒子状錠剤が開示されている。この文献には、パラセタモール結晶を空気流動層装置に導入し、エチルセルロースのエタノール / アセトン混合液を散布し、被覆されたパラセタモールを得ること、シメチジン結晶を空気流動層装置に導入し、ジメチルアミノエチルメタクリレートの共重合体およびオイドラギット E のアルコール溶液を散布し、被覆されたシメチジンを得たことも記載されている。

10

20

30

40

50

しかし、これらの文献に記載の方法では、顆粒をコーティングするため、粒子径の小さなコーティング粒子を得ることが困難である。

【0003】

特許第3415825号公報(特許文献3)には、薬物および糖類を含有してなる口腔内速崩壊錠において、苦味を有する薬物および/または流動性の劣る薬物と、水不溶性高分子(水不溶性セルロースエーテル、水不溶性アクリル酸系共重合体)である製剤用担体とで構成され、かつ噴霧乾燥された、平均粒子径約50~約250 μ m、かつ見掛け比重約0.5~約1.2の薬物含有粒子を配合した口腔内速崩壊錠が開示されている。この文献には、苦みを有する薬物、および水不溶性高分子で構成され、平均粒子径約50~約250 μ m、見掛け比重約0.5~約1.2の口腔内速崩壊錠用薬物含有粒子も記載されている。さらに、この文献には、針状結晶性で流動性の劣るファモチジンを粉碎し、マスキング剤(製剤用担体)とともに溶媒中に高濃度に溶解および懸濁させ、この懸濁液をスプレードライヤーで噴霧乾燥すると、ファモチジン含有粒子が、特定の平均粒子径および見掛け比重を有するとともに、苦みが抑制され、流動性が改善されることも記載されている。しかし、この文献に記載の薬物含有粒子はスプレードライヤーで噴霧乾燥されているため、薬物の苦みに対するマスキング性を高めることができない。また、噴霧乾燥するため、薬物含有粒子の粒子径を小さくするのは限度があるとともに、噴霧乾燥において煩雑な操作を必要とする。

10

【0004】

さらに、粒子径が小さくなるにつれて表面積が大きくなるため、薬物含有粒子を微粒子化しつつ薬物の苦みを有効にマスキングすることは困難である。

20

【0005】

なお、PHARM TECH JAPAN Vol.20 No.1 (2004) 105(非特許文献1)には、転動流動層を基本構造とした装置に、解砕・整粒機構を付加した複合型流動装置を用い、エテンザミド(平均粒子径37 μ m)をエチルセルロース系コーティング液でコーティングすると、スクリーン径1.0mmではコーティング量40%以上になると、凝集体が形成され、スクリーン径0.5mmでは、添加コーティング量が増加しても一次粒子状でコーティングされていることが報告されている。PHARM TECH JAPAN Vol.21 No.7 (2005) 37(1149)(非特許文献2)には、改良されたワースター型流動層コーティング装置を用い、100~150 μ mの薬物コーティング粒子を製造することが報告され、造粒(粒子成長)における結合剤の液滴径は D_0 。ミスト径で70 μ m程度、コーティングは、凝集を抑制するため、核粒子の粒子径に対して20~30%のミスト径、粘度が低く、付着・凝集力のやや小さな膜剤(結合剤)は、30~40%で操作することも記載されている。

30

【特許文献1】特表平5-500674号公報(特許請求の範囲)

【特許文献2】特表平6-502194号公報(特許請求の範囲)

【特許文献3】特許第3415825号公報(特許請求の範囲)

【非特許文献1】PHARM TECH JAPAN Vol.20 No.1 (2004) 105

【非特許文献2】PHARM TECH JAPAN Vol.21 No.7 (2005) 37(1149)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0006】

従って、本発明の目的は、粒子径が小さく、しかもマスキング性の高い薬物含有微粒子およびその製造方法を提供することにある。

【0007】

本発明の他の目的は、コーティング量が少量であっても、苦みを有効に抑制できるとともに、薬物の溶出性をコントロールできる薬物含有微粒子およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、前記課題を達成するため鋭意検討した結果、流動層コーティングにおい

50

て、スプレー圧を所定の範囲にすると、コーティング液のミスト径が薬物粒子の粒子径より大きくても、造粒を抑制しつつ薬物粒子を有効にコーティングできること、コーティング液の平均ミスト径と薬物含有微粒子の平均粒子径とが密接に関係し、前記範囲内では前記スプレー圧に応じて前記平均ミスト径が変化することを見だし、本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明の薬物含有微粒子は、流動中の薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を噴霧して得られる。この薬物含有微粒子は、平均粒子径1~25 μm (例えば、3~15 μm)の薬物(生理学的又は薬理的に活性な活性成分)と、この薬物を被覆する水不溶性高分子を含む被覆層とで構成されており、平均粒子径が10~100 μm (例えば、15~80 μm)である。薬物は、ファモチジン、酒石酸ゾルピデム、ベシル酸アムロジピン、リスペリドン、アジスロマイシン、塩酸セチリジンから選択された少なくとも一種であってもよい。また、水不溶性高分子は、セルロースエーテル類およびアクリル酸系共重合体から選択された少なくとも一種、例えば、エチルセルロース、アクリル酸系共重合体(例えば、腸溶性アクリル系共重合体など)から選択された少なくとも一種であってもよい。水不溶性高分子のコーティング量は、薬物粒子100重量部に対して20~75重量部程度であってもよい。

10

【0010】

本発明の方法では、流動中の平均粒子径1~25 μm の薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を噴霧してコーティングする。この方法において、スプレー圧0.1~0.3MPa及び平均ミスト径10~50 μm でコーティングすることにより、平均粒子径が10~100 μm の薬物含有微粒子を製造する。コーティング液の噴霧又はスプレー条件は、例えば、スプレー圧0.1~0.27MPaで、薬物粒子100重量部に対して固形分換算で噴霧量0.02~0.6重量部/分の割合であってもよい。

20

【0011】

本発明は、前記薬物含有微粒子を含む固形製剤(顆粒剤、錠剤など)も含む。

【0012】

なお、本明細書において、「平均粒子径」「平均ミスト径」とは体積基準のメジアン径を意味し、「レーザー回折式粒度分布測定装置」(又は「レーザー回折散乱式粒度分布測定装置」)を用いて測定することができる。

【発明の効果】

30

【0013】

本発明では、所定の条件で薬物粒子を流動層コーティングするため、粒子径が小さくても薬物粒子を有効にコーティングでき、マスキング性を高めることができる。また、コーティング量が少量であっても、薬物含有微粒子のマスキング性を向上でき、苦みを有効に抑制できるとともに、薬物の溶出性(又は徐放性)をコントロールできる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の薬物含有微粒子は、流動中の薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を噴霧して得られる。前記微粒子は、薬物(又は活性成分粒子)と、この薬物を被覆する水不溶性高分子を含む被覆層とで構成され、平均粒子径がきわめて小さいという特色がある。

40

【0015】

薬物の種類は生理学的又は薬理的に活性な活性成分であれば特に制限されず、例えば、解熱・鎮痛・抗炎症薬(スルピリンなどのピリン系解熱鎮痛薬、アセトアミノフェン、イブプロフェン、メロキシカムなどの非ピリン系解熱鎮痛薬、フルフェナム酸、メフェナム酸などの抗炎症薬など)、痛風・高尿酸血症治療薬、催眠・鎮静薬(ベンゾジアゼピン誘導体、バルピツール酸誘導体、酒石酸ゾルピデム、バルピタール、ゾピクロンなど)、抗不安薬、抗てんかん薬、抗精神病薬(ブチロフェノン誘導体、フェノチアジン誘導体、ベンザミド誘導体、チエピン誘導体、イミノベンジル誘導体、インドール系薬物、リスペリドン、フマル酸クエチアピン、オランザピン、エナント酸フルフェナジン、デカン酸八

50

ロベリドールなど)、抗うつ薬、抗パーキンソン剤、自律神経系作用薬、脳循環代謝改善薬(塩酸メクロフェノキサートなど)、アレルギー治療薬[抗ヒスタミン薬(塩酸プロメタジンなど)、抗アレルギー薬(塩酸セチリジン、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、メキサジン、塩酸フェキソフェナジン、塩酸エピナスチン、エバスタチン、ベシル酸ベポタスチン、塩酸オロパタジンなどのヒスタミンH₁拮抗剤)など]、抗狭心症薬、遮断薬(塩酸プロプラノロールなど)、カルシウム拮抗薬(ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、ベシル酸アムロジピンなどのジヒドロピリジン系化合物、塩酸ベラバミル、塩酸ジルチアゼムなど)、強心薬(ジギトキシンなど)、抗不整脈薬、利尿薬、降圧薬、血管収縮薬、血管拡張薬、高脂血症用薬(スタチン類などのHMG-CoAリダクターゼ(reductase)阻害薬など)、昇圧薬(塩酸エチレフリンなど)、気管支拡張薬・喘息治療薬(アミノフィリン、テオフィリン、ザフィルルカストなど)、鎮咳薬、去痰薬(塩酸アンブロキシソールなど)、消化性潰瘍治療薬[H₁受容体拮抗剤(ジフェンヒドラミン、ピラリミン、クロルフェニラミン、プメタジンなど)、H₂受容体拮抗剤(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、ラフチジンなど)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾールなど)、選択的ムスカリン受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、抗コリン薬など]など]、健胃・消化薬、下剤、整腸薬、制酸薬、糖尿病薬、ホルモン製剤、ビタミン製剤、抗生物質(セフェム系抗生物質、モリバクタム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質、ペネム系抗生物質、ホスホマイシン系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、クロラムフェニコール系抗生物質、エリスロマイシンやアジスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質など)、骨粗しょう症薬、抗菌薬、化学療法剤、抗ウイルス薬、抗悪性腫瘍剤などが例示できる。これらの薬物は、通常、苦味を有する場合が多い。上記薬物は単独で又は二種以上組み合わせで使用できる。

【0016】

薬物は、結晶又は非結晶(アモルファス)であってもよく、水和物であってもよい。さらに、薬物は、水溶性薬物(又は親水性薬物)であってもよく、難溶性又は水不溶性薬物であってもよい。本発明では、結晶性薬物(針状結晶などの薬物)であり、かつ水溶性薬物(又は親水性薬物)や、無機又は有機酸塩(塩酸塩、酢酸塩など)や無機又は有機塩基との塩(ナトリウム塩など)などの塩の形態の水溶性薬物(又は親水性薬物)に適用するのに適している。さらに、本発明の微粒子は、マス킹性が高いので、苦みなどの不快な味を呈する薬物に適用するのに適している。

【0017】

薬物の平均粒子径は、例えば、平均粒子径1~50μm(例えば、2~40μm)程度の範囲から選択でき、通常、1~35μm(例えば、3~30μm)、好ましくは1~25μm(例えば、5~20μm)、さらに好ましくは3~18μm(例えば、5~15μm)程度であってもよい。このような微粒子状の薬物は、難溶性又は水不溶性薬物であっても溶出性を向上できる反面、一般に、薬物の流動性、味のマス킹性や徐放性を付与することが困難である。特に、水溶性薬物について高いマス킹性及び徐放性を付与することが困難である。このような薬物であっても、造粒を抑制しつつ、水不溶性高分子で有効にコーティングすることにより、高い流動性、マス킹性と徐放性とを付与できる。なお、薬物は、粉碎手段、例えば、ハンマーミル、サンプルミル、ピンミル、ジェットミルなどの粉碎機を用いて粉碎し、上記微粒子状薬物を得てもよい。

【0018】

被覆層を構成する水不溶性高分子としては、生理的又は薬理的に許容可能な種々の材料が使用できる。このような水不溶性高分子としては、水不溶性セルロース誘導体(エチルセルロースなど)、水不溶性アクリル酸系共重合体(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(例えば、レーム・ファルマ社製「オイドラギットRS」、「オイドラギットRS30D」)、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体(例えば、レーム・ファルマ社製「オイドラギットNE30D」分散液)などの水不溶性アクリル酸系共重合体など)、胃溶性高分子(ポリビニル

アセタールジエチルアミノアセテートなどのポリビニル誘導体、メタアクリル酸メチル・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（例えば、レーム・ファルマ社製「オイドラギットE」）などのアクリル酸系共重合体（（メタ）アクリル酸系共重合体）など）、腸溶性高分子（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、ヒドロキシメチルエ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などのセルロース誘導体、メタクリル酸コポリマーL（例えば、レーム・ファルマ社製「オイドラギットL」）、メタクリル酸コポリマーLD（例えば、レーム・ファルマ社製「オイドラギットL30D-55」）、メタクリル酸コポリマーS（例えば、レーム・ファルマ社製「オイドラギットS」）などのアクリル酸系共重合体（（メタ）アクリル酸系共重合体）など）などが例示できる。これらの水不溶性高分子は単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

10

【0019】

これらの水不溶性高分子のうち、セルロースエーテル類（エチルセルロースなど）、アクリル酸系共重合体（胃溶性又は腸溶性）を用いる場合が多い。また、薬物粒子に徐放性を付与してバイオアベイラビリティを向上させるためには、水不溶性高分子として、セルロースエーテル類（エチルセルロースなど）、腸溶性アクリル酸系共重合体を用いる場合が多い。

【0020】

水不溶性高分子の被覆量（被覆層の割合、コーティング量、又はコーティング液の噴霧量）は、薬物の種類、所望するマスキングの程度などに応じて薬物粒子100重量部に対して、固形分換算で、10～100重量部程度の範囲から選択してもよく、通常、20～75重量部（例えば、25～70重量部）、好ましくは25～65重量部（例えば、30～60重量部）、さらに好ましくは35～55重量部（例えば、38～50重量部）程度であり、25～40重量部程度であってもよい。本発明では、コーティング量が増大しても造粒を抑制でき、薬物粒子を水不溶性高分子で有効にコーティングできる。特に、薬物の種類や粒子径にもよるが、コーティング量を薬物粒子100重量部に対して35重量部以上（例えば、35～55重量部、好ましくは37～50重量部）程度とすることにより、粒子径が小さな水溶性薬物粒子であっても高い徐放性を付与できる。

20

【0021】

薬物含有微粒子の平均粒子径は、10～100 μm （例えば、15～80 μm ）、好ましくは17～70 μm （例えば、20～65 μm ）、さらに好ましくは25～60 μm （例えば、25～50 μm ）程度であり、10～50 μm （例えば、15～45 μm 、好ましくは20～40 μm ）程度であっても、薬物の味をマスキングできるとともに徐放性を付与することもできる。薬物含有微粒子は一部に造粒物を含んでいてもよいが、通常、100 μm を超える粗大な造粒物の割合は、粒度分布での面積比で20%以下（例えば、0～15%）、特に10%以下（0～10%）である。

30

【0022】

なお、前記水不溶性高分子又は水不溶性高分子を含むコーティング液（もしくは被覆層）は、必要により、医薬製剤に使用される成分（後述の製剤の項に記載）、例えば、水溶性高分子、結合剤、崩壊剤、ワックス類、可塑剤、糖類、酸味料、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤などを含んでいてもよい。これらの添加剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

40

【0023】

本発明の方法では、流動中の薬物粒子に水不溶性高分子を含むコーティング液を噴霧してコーティングする。このような方法で、所定のスプレー圧及び平均ミスト径でコーティングすると、薬物粒子の粒子径が小さくても造粒を抑制しつつ効率よく薬物粒子をコーティングでき、マスキング性、流動性や徐放性に優れた薬物含有微粒子を得ることができる。本発明では、薬物粒子で構成された流動層にコーティング液を噴霧可能な種々の装置が利用でき、例えば、前記非特許文献2に記載された改良されたワスター型流動層コーティング装置などが利用できる。より具体的には、非特許文献2に記載されているように、

50

例えば、流動層の底部にドラフトチューブ（内筒）を設け、この内筒に対向する底部の分散板の中央部に上向きにコーティング液をスプレーするノズルが設置された噴流流動層コーティング装置、ドラフトチューブの下部を円錐形状に拡大し、粒子に対する吸引作用を高め、ブリッジを形成して流動しない粒子を流動化させるため、サイドエアをパルス的に噴出する微粒子コーティング装置（特許第3352059号）などが例示される。噴流流動層コーティング装置では、容器内部に、微小な開口を有する円錐状スクリーンと、内筒内部から外部方向へ粉体及び気流を吸引・吐出させるため回転可能なインペラーとを設け、解砕・整粒機能を付与してもよい。さらに、ファン機能を有するブレードを底部に設け、上昇気流を発生させてもよい。コーティング液はトップスプレー方式でスプレーしてもよいが、底部で流動する粒子に対して接線方向にスプレー（タンジェンシャルスプレー）する場合が多い。

10

【0024】

このような装置では、薬物粒子が流動層を形成すればよく、薬物粒子とともに微粒子状の流動化剤を流動させてもよい。流動化剤として、例えば、タルク、無水ケイ酸（軽質無水ケイ酸）、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムなどの無機粒子、糖や糖アルコールなどの糖類、デンプン類、結晶セルロースなどが例示できる。これらの流動化剤は単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。流動化剤としては、タルクなどの無機粒子を用いる場合が多い。流動化剤の使用量は、薬物粒子（又は流動層の粒子成分）全体に対して0.1～2重量%（好ましくは0.2～1重量%、さらに好ましくは0.3～0.8重量%）程度である。

20

【0025】

コーティング液としては、前記水不溶性高分子を含む溶液（有機溶媒溶液）又は分散液（水分散液）などが使用できる。溶媒としては、例えば、水、有機溶媒が挙げられ、有効溶媒としては、例えば、アルコール類（エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど）、炭化水素類（*n*-ヘキサン、シクロヘキサンなど）、ハロゲン化アルカン類（ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエタン、四塩化炭素など）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトンなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、エーテル類、ニトリル類（アセトニトリルなど）などが挙げられる。これらの有機溶媒は二種以上混合して用いてもよく、水混和性有機溶媒は水と混合溶媒として用いてもよい。これら溶媒のうち、水、アルコール類が好ましく、特に水が好ましい。コーティング液中の水不溶性高分子の濃度は、コーティング液の粘度、噴霧性などに応じて選択でき、例えば、10～50重量%、好ましくは20～40重量%、さらに好ましくは25～35重量%程度であってもよい。なお、水分散液を用いると、水不溶性高分子の含有量が多くても低粘度の水性コーティング液として使用できる。例えば、エチルセルロースについては、エチルセルロース水分散液（商品名「アクアコート」）として使用できる。なお、前記コーティング液には、前記のように、種々の添加剤を添加してもよい。

30

【0026】

本発明では、前記流動層にコーティング液を噴霧又はスプレーするとき、前記スプレー圧（MPa）を0.1～0.3（例えば、0.12～0.28）、好ましくは0.1～0.27（例えば、0.15～0.26）、さらに好ましくは0.16～0.25程度に設定する。スプレー圧を高く設定すると、平均粒子径が小さくシャープな粒度分布の薬物含有微粒子を安定に得ることができる。そのため、スプレー圧は、0.16～0.28（好ましくは0.18～0.28、さらに好ましくは0.2～0.27）程度に設定するのが有利である。このような範囲でコーティング液を噴霧すると、コーティング液の平均ミスト径を小さくできるとともに、薬物粒子の平均粒子径に対して平均ミスト径を大きくしても造粒を抑制しつつ薬物粒子を効率よくコーティングできる。なお、スプレー圧が高くなるにつれてミスト径が小さくなるとともに、薬物含有微粒子の平均粒子径も小さくできるだけでなく、粒子径のパラッキも低減する。なお、スプレー圧が0.1MPa未満であると、ミスト径が大きくなるだけでなく、造粒物が生成するためか、薬物含有微粒子の平均粒子径が過度に大きくなり、0.3MPaを超えても薬物含有微粒子はさほど大きく微粒子

40

50

化しない。

【0027】

さらに、本発明では、平均ミスト径10～50 μm (例えば、12～45 μm)、好ましくは15～40 μm (例えば、16～38 μm)、さらに好ましくは17～35 μm (例えば、20～30 μm)程度でコーティング液を噴霧する。このような条件で噴霧すると、理由は明確ではないが、薬物粒子の平均粒子径よりも大きな平均ミスト径であっても、造粒を抑制しつつ薬物粒子をコーティングできる。なお、ミスト径は、レーザー回折式粒度分布測定装置(例えば、TOHNICHI COMPUTER Co.製、LDSA-3400Aなど)を用い、レーザービームに対して直角方向にコーティング液を噴霧し、レーザー光源から13cm、検出器レンズから15cm及び装置の底から13cmの高さの位置で測定したミスト径である。

10

【0028】

なお、薬物粒子100重量部に対するコーティング液の噴霧割合(固形分換算)は、例えば、0.01～0.7重量部/分程度の範囲から選択でき、好ましくは0.02～0.6重量部/分、さらに好ましくは0.1～0.5重量部/分程度である。

【0029】

なお、流動層に噴霧されたコーティング液は、流動層コーティング装置内で吸気により乾燥される。乾燥した生成物は必要により篩い等を用い、所定の平均粒子径(前記10～100 μm 程度)の薬物含有微粒子が回収される。

【0030】

本発明は、さらに前記薬物含有微粒子を含む固形製剤も含む。この固形製剤は、薬物含有微粒子と慣用の製剤成分(担体)とで構成できる。担体としては、例えば、固形製剤に慣用の成分、例えば、水溶性高分子又は結合剤(例えば、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、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、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、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)、賦形剤(結晶セルロース、コーンスターチなどのデンプン類、ショ糖、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトールなどの糖類、軽質無水ケイ酸、タルク、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど)、崩壊剤(例えば、コーンスターチなどのデンプン類、カルメロースカルシウム、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など)、脂質(例えば、炭化水素、ワックス類、高級脂肪酸とその塩、高級アルコール、脂肪酸エステル、硬化ひまし油などの硬化油など)、可塑剤(トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチルなど)、矯味剤[例えば、甘味剤(ショ糖、乳糖、ブドウ糖、マルトースなどの糖、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビアなどの人工甘味料);クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸味料;レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどの香料など]、滑沢剤(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、ステアリン酸、タルクなど)、流動化剤(例えば、軽質無水ケイ酸など)、着色剤(例えば、食用色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタンなど)、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などの非イオン系界面活性剤など)、湿潤剤(ポリエチレングリコール(マクロゴール)など)、充填剤、増量剤、吸着剤、防腐剤などの保存剤又は安定化剤、帯電防止剤、崩壊延長剤などを含んでいてもよい。これらの担体成分のうち、通常、賦形剤、結合剤、崩壊剤から選択された少なくとも一種(特に、賦形剤及び/又は崩壊剤)を用いる場合が多い。

20

30

40

【0031】

これらの担体成分(又は製剤成分)の割合は、薬物の種類などに応じて選択でき、例えば、薬物100重量部に対して、賦形剤50～1000重量部(例えば、100～500重量部、特に100～300重量部)、結合剤1～50重量部(特に5～30重量部)、

50

崩壊剤 6 ~ 120 重量部 (特に 20 ~ 60 重量部)、滑沢剤 0.1 ~ 30 重量部 (特に 0.5 ~ 10 重量部) 程度であってもよい。

【0032】

固形製剤において、薬物の含有量は、薬物の種類に応じて、例えば、0.01 ~ 70 重量%、好ましくは 0.1 ~ 50 重量%、さらに好ましくは 1 ~ 40 重量% (例えば、5 ~ 30 重量%) 程度である。

【0033】

本発明の固形製剤は、薬物含有微粒子が微粒子状であるため、種々の形態、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、懸濁剤・乳剤などの経口投与に適した形態で使用できる。これらの形態のうち、錠剤、顆粒剤、細粒剤 (特に錠剤) が好ましい。なお、必要であれば、口腔内での崩壊性を高めるため、打錠性の低い糖成分 (例えば、乳糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール) と、必要により崩壊剤 (クロスポピドン、カルメロースカルシウムなど) とを用いることにより、崩壊性錠剤を得ることもできる。

10

【0034】

さらに、固形製剤はコーティング (水不溶性高分子、水溶性高分子、腸溶性高分子、胃溶性高分子、糖衣などによるコーティング) が施されたコーティング製剤であってもよい。このようなコーティング (特に、水不溶性高分子や腸溶性高分子によるコーティング) により、製剤に徐放性を付与してもよい。

【0035】

本発明の固形製剤は、剤形に応じて慣用の方法、例えば、前記薬物含有微粒子を必要により造粒又は練合した後、製剤化することにより得ることができる。造粒には、慣用の造粒法、例えば、転動型造粒法、流動層型造粒法などが採用でき、造粒や練合は、通常、賦形剤や結合剤などの担体を用いて行われる。例えば、錠剤の場合、例えば、薬物含有微粒子と、賦形剤や結合剤などの担体とを混合又は練合し、必要により造粒し、滑沢剤などの添加剤を加えて打錠することにより得ることができる。カプセル剤は、前記薬物含有微粒子又はその造粒物をカプセルに封入することにより得ることができる。

20

【0036】

固形製剤の投与量は、薬物の種類、投与対象 (性別、年齢など)、投与スケジュールなどに応じて選択できる。例えば、ファモチジンは、成人 (体重 60 kg) において、1日 30

30

【産業上の利用可能性】

【0037】

本発明では、粒子径が小さくても少ないコーティング量で薬物粒子を有効にコーティングでき、薬物の味 (特に、苦み、不快な味や、不快な味を伴う苦みなど) をマスキング又は矯味でき、薬物の溶出性 (又は徐放性) をコントロールできる。そのため、錠剤などの経口投与製剤の形態で投与するのに有用である。

【実施例】

【0038】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

40

【0039】

実施例 1 ~ 3

ファモチジンをアトマイザーで粉碎し、平均粒子径 7 μm 及び 12 μm のファモチジン微粉末を調製した。これらのファモチジン微粉末 400 g と、流動化剤としてのタルク 2 g とを混合し、微粒子コーティング・造粒装置 (株) パウレック製「SFP」) に入れ、スクリーン 2 mm、インペラー回転速度 1500 rpm、スプレー液量 4.5 (g/分)、吸気温度 60、吸気量 20 ~ 40 m³/h に設定し、表に示す条件でエチルセルローズの水懸濁又は分散液 (「アクアコート」、濃度 30 重量%) を噴霧してコーティン

50

グした。

【0040】

なお、上記微粒子コーティング装置は、粒子を上昇させるための高速回転可能な回転盤であるブレード部分と、上昇した粒子が落下したとき、ブレード部分と同回転数で回転し、粒子分散を促すインペラー部分と、分散粒子が通過可能な微小な開口を有する円錐状スクリーン付の内筒部分と、コーティング液をタンジェンシャルに噴霧するスプレーノズル部分とを備えている。

【0041】

得られた薬物含有微粒子平均粒子径を測定するとともに溶出試験に供した。なお、溶出試験は、精製水900mlを用い、日局溶出試験法第2法により回転数50rpmで行った。また、平均粒子径及び平均ミスト径は「レーザー回析式粒度分布測定装置」を用いて測定した。なお、ミスト径は、測定装置 LDSA-3400A (TOHNICHI COMPUTER Co.)を用い、レーザー光源から13cm、検出器レンズから15cm及び装置の底から13cmの高さのところで、レーザービームに対して直角方向にコーティング液を噴霧したときのミスト径を測定することにより求めた。結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

表1

	実施例1	実施例2	実施例3
ファモチジン平均粒子径 (μm)	7	12	12
スプレー圧 (MPa)	0.12	0.1	0.1
平均ミスト径 (μm)	35	45	45
コーティング量 (%)	30	30	40
薬物含有微粒子の平均粒子径 (μm)	60	100	100
溶出率 (15分後、%)	91.8	57.3	33.0

【0043】

実施例4～7及び比較例

アトマイザーで粉碎した平均粒子径7 μm のファモチジン微粉末400gと、流動化剤としてのタルク2gとを混合し、実施例1で用いた微粒子コーティング・造粒装置に入れ、スクリーン2mm、インペラー回転速度1500rpm、スプレー液量4.6g/分、吸気温度60、吸気量20～40m³/hに設定し、表に示すスプレー圧でコーティング液[エチルセルロースの水懸濁又は分散液(「アクアコート」、濃度30重量%)40重量部に対してトリアセチン3重量部を添加した組成物]を噴霧して、コーティング量30重量%でコーティングした。スプレー圧と平均ミスト径と薬物含有微粒子の平均粒子径との関係を表2に示す。また、スプレー圧と薬物含有微粒子の平均粒子径との関係を図1に示す。

【0044】

【表2】

表2

	スプレー圧 (MPa)	平均ミスト径 (μm)	薬物含有微粒子の平均粒子径 (μm)
比較例	0.06	75	209.6
実施例4	0.1	45	76.3
実施例5	0.16	28	50.5
実施例6	0.24	18	33.6
実施例7	0.3	15	17.3

【 0 0 4 5 】

表 2 及び図 1 よりスプレー圧が 0.1 MPa 未満では、薬物粒子の造粒が生じているため、薬物含有粒子の粒子径が著しく大きくなる。また、表 2 から明らかなように、スプレー圧が大きくなるとミスト径が小さくなる。さらに、平均ミスト径と薬物含有粒子の平均粒子径との間には直線的な高い相関性が認められる。これらのことから明らかなように、所定のスプレー圧及びミスト径でコーティングすると、造粒を抑制しつつ、粒子径が小さくても薬物粒子を有効にコーティングできる。

【 0 0 4 6 】

実施例 8

アトマイザーで粉碎した平均粒子径 7 μm のファモチジン微粉末 400 g と、流動化剤としてのタルク 2 g とを混合し、実施例 1 で用いた微粒子コーティング・造粒装置に入れ、スクリーン 2 mm、インペラー回転速度 1500 rpm、スプレー圧 0.12 MPa、スプレー液量 4.6 g/分、吸気温度 60、吸気量 20~40 m^3/h に設定し、コーティング液 [エチルセルロースの水懸濁又は分散液 (「アクアコート」、濃度 30 重量%) 40 重量部に対してトリアセチン 3 重量部を添加した組成物] を噴霧して、コーティング量 30 重量% でコーティングした。得られた薬物含有微粒子の平均粒子径は 48 μm であった。

10

【 0 0 4 7 】

得られた薬物含有微粒子 28.9 g (ファモチジンとして 20.2 g)、D-マンニトール 196.1 g、アスパルテーム 2.6 g、マルトース (アメ粉) 10.6 g、香料 0.8 g 及びステアリン酸カルシウム 1 g を、常法により、ロータリー打錠機 (VIRGO 512) で打錠し、1錠 120 mg の錠剤を製し、1錠中にファモチジン 10 mg を含有する錠剤を得た。この錠剤について、精製水 900 ml を用い、日局溶出試験法第 2 法により回転数 50 rpm で溶出試験を行ったところ、15 分での溶出率は平均 92.6% であった。

20

【 0 0 4 8 】

実施例 9

実施例 8 で得られた薬物含有微粒子 43.3 g (ファモチジンとして 30.3 g)、D-マンニトール 210.2 g、アスパルテーム 3 g、マルトース (アメ粉) 12 g、香料 0.9 g およびステアリン酸カルシウム 0.6 g を、常法により、ロータリー打錠機 (VIRGO 512) で打錠し、1錠 180 mg の錠剤を製し、1錠中にファモチジン 20 mg を含有する錠剤を得た。この錠剤について、精製水 900 ml を用い、日局溶出試験法第 2 法により回転数 50 rpm で溶出試験を行ったところ、15 分での溶出率は平均 90.4% であった。

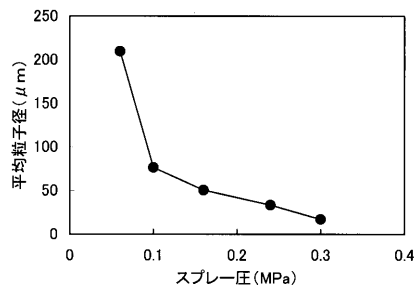
30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 9 】

【 図 1 】 図 1 はスプレー圧と薬物含有微粒子の平均粒子径との関係を示すグラフである。

【 図 1 】



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 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20

(72)発明者 梅原 裕子
大阪市旭区赤川 1 - 3 - 8 沢井製薬株式会社製剤研究センター内

(72)発明者 杉原 正久
大阪市旭区赤川 1 - 3 - 8 沢井製薬株式会社製剤研究センター内

F ターム(参考) 4C076 AA32 AA37 AA61 BB01 CC16 CC32 DD38 DD41 DD52 DD67
EE09H EE32H EE48H FF06 FF21 FF31 FF52 GG09
4C086 AA01 AA02 BC82 MA02 MA05 MA35 MA43 NA09 NA12 ZA66
ZA68 ZC44