

(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2004-345976**  
(P2004-345976A)

(43) 公開日 **平成16年12月9日(2004.12.9)**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/522</b>	A 6 1 K 31/522	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/16</b>	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/32</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/38</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 P 11/06</b>	A 6 1 P 11/06	
審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 15 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-142199 (P2003-142199)	(71) 出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号
(22) 出願日	平成15年5月20日 (2003.5.20)	(74) 代理人	100090686 弁理士 鎌田 充生
		(72) 発明者	三村 正人 大阪府大阪市旭区赤川1-7-16
		Fターム(参考)	4C076 AA31 AA94 BB01 CC15 EE09 EE11 EE32 FF22 FF31 GG09 4C086 AA01 AA02 CB07 MA02 MA05 MA07 MA34 MA41 MA52 NA12 ZA59

(54) 【発明の名称】 徐放性微粒子製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】テオフィリンを含有する徐放性微粒子製剤を安価で簡便に製造する。

【解決手段】テオフィリンと、セルロース誘導体や(メタ)アクリル系重合体などの水不溶性ポリマーと、水及び水溶性有機溶媒を含む水系溶媒とで構成された分散液を噴霧乾燥して造粒し、テオフィリン含有造粒末を調製した後、前記テオフィリン含有造粒末を、セルロース誘導体や(メタ)アクリル系重合体などの水不溶性ポリマーでコーティングし、徐放性微粒子製剤を製造する。但し、前記徐放性微粒子製剤は、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まない。水と水溶性有機溶媒との割合は、水100重量部に対して水溶性有機溶媒0.1~60重量部程度であってもよい。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

テオフィリンと水不溶性ポリマーとを含み、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まない徐放性微粒子製剤であって、テオフィリンと、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーと、水及び水溶性有機溶媒を含む水系溶媒とで構成された分散液の噴霧乾燥により造粒されたテオフィリン含有造粒末が、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーでコーティングされている徐放性微粒子製剤。

## 【請求項 2】

造粒末の水不溶性ポリマーとコーティング用水不溶性ポリマーとが、セルロースエーテル類で構成されている請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。 10

## 【請求項 3】

造粒末中の水不溶性ポリマーの含有量と、水不溶性ポリマーのコーティング量との割合(重量比)が、前者/後者 = 50/50 ~ 90/10 である請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。

## 【請求項 4】

テオフィリン 100 重量部に対する水不溶性ポリマーの割合が、造粒末中 1 ~ 90 重量部であり、かつ徐放性微粒子製剤中 40 ~ 150 重量部である請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。

## 【請求項 5】

徐放性微粒子製剤全体に対するコーティング用水不溶性ポリマーの割合が、5 ~ 30 重量% である請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。 20

## 【請求項 6】

造粒末の嵩密度が  $0.3 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$  である請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。

## 【請求項 7】

造粒末の平均粒子径(D50%)が  $5 \sim 100 \mu\text{m}$  であり、前記造粒末の粒度分布の均斉度(D90%/D10%)が 3 ~ 28 である又は均斉度(D80%/D20%)が 3 ~ 8 である請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。

## 【請求項 8】

徐放性微粒子製剤を構成する造粒末が、球状粒子であるとともに、粒度分布の均斉度(D90%/D10%) 5 ~ 25 又は均斉度(D80%/D20%) 3.5 ~ 7.5、及び嵩密度  $0.35 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$  を有し、徐放性微粒子製剤全体に対するコーティング用水不溶性ポリマーの割合が、5 ~ 30 重量% であり、1 重量% ポリソルベート含有水溶液中、日本薬局方の溶出試験第 2 法により溶出率を測定したとき、2 時間後の溶出率が 30 ~ 60 % である請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤。 30

## 【請求項 9】

請求項 1 記載の徐放性微粒子製剤を含むドライシロップ剤。

## 【請求項 10】

テオフィリンと、水不溶性ポリマーとを含み、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まない徐放性微粒子製剤の製造方法であって、(1) テオフィリンと、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーと、水と水溶性有機溶媒とを含む水系溶媒とで構成された分散液を、噴霧乾燥により造粒してテオフィリン含有造粒末を調製する工程と、(2) セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーで前記テオフィリン含有造粒末をコーティングする工程とで構成された徐放性微粒子製剤の製造方法。 40

## 【請求項 11】

水溶性有機溶媒が、低級アルコールで構成されている請求項 10 記載の製造方法。

## 【請求項 12】

水と水溶性有機溶媒との割合が、水 100 重量部に対して水溶性有機溶媒 0.1 ~ 60 重量部である請求項 10 記載の製造方法。 50

## 【請求項 13】

分散液中の固形物濃度が20～50重量%である請求項10記載の製造方法。

## 【請求項 14】

温度35～70 に加熱した分散液を噴霧する請求項10記載の製造方法。

## 【請求項 15】

噴霧乾燥における入熱温度が150～260 である請求項10記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、徐放性を有する各種製剤（例えば、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、坐剤等）に適用できるテオフィリン含有徐放性微粒子製剤及びその製造方法に関する。 10

## 【0002】

## 【従来技術】

急性及び慢性気管支喘息の対症療法剤として繁用されているテオフィリンは生物学的半減期が短いという問題点があるため、徐放性製剤の要望があり、開発が盛んに行われている。例えば、テオフィリン製剤としては、錠剤及び顆粒剤が開発され、上市されている。

## 【0003】

特開2001-106627号公報には、テオフィリンとエチルセルロースとエタノールとを含む練合物を乾燥後に粉碎して調製した粉碎物を、更にエチルセルロースでコーティングした徐放性微粒子製剤及びその製造方法が開示されている。前記粉碎物は形状が不定形であるとともに、粒度分布幅が広いため、安定した徐放性を付与するためには、コーティング層を厚く形成する必要があり、コーティングのための作業時間が長時間となる。さらに、この製造方法では、練合、乾燥及び粉碎という作業工程が必要であるため、作業工程が複雑であり、長時間を要することから、大量生産が困難である。 20

## 【0004】

特開昭61-109711号公報には、セルロースアセテートブチレートと緊密に混合されたテオフィリンを、マトリックス中に均一に分散して含む平均粒子径0.1～125 μmの離散性マイクロマトリックス粒子からなるパウダーが開示されている。この文献には、粒子表面が上記ポリマーで完全に覆われていないことや、セルロースアセテートブチレートポリマーをアセトンなどの有機溶媒に溶解したポリマー溶液に、テオフィリンを混合し、噴霧乾燥法や液中乾燥法により徐放性テオフィリンパウダーを製造することも開示されている。しかし、前記噴霧乾燥法では、テオフィリンを含むポリマー溶液を噴霧乾燥すると、ポリマー溶液からの溶媒の蒸発とともに、ポリマー溶液の粘度が上昇し、溶媒の揮散性が低下する。そのため、噴霧乾燥効率が低下し、活性成分の熱変性を生じる可能性がある。さらに、有機溶媒のみを用いるため、噴霧乾燥機内での爆発の可能性が高く危険であるとともに、コスト的にも不利である。 30

## 【0005】

特開昭58-172311号公報には、テオフィリン並びにエチルセルロース、高級脂肪酸グリセリンエステル、及びサイクロデキストリン（シクロデキストリン）よりなる持続性製剤が開示されている。この文献には、テオフィリン、エチルセルロース、高級脂肪酸グリセリンエステル、シクロデキストリン、タルク、及びアセトンなどの有機溶媒で構成された混合物を噴霧造粒することも開示されている。しかし、この製剤では、持続性を付与するため、高級脂肪酸グリセリンエステルを必要とするとともに、テオフィリンの放出性を、界面活性を有するシクロデキストリンで調整する必要がある。更に、有機溶媒のみを用いて噴霧造粒に供されているため、噴霧乾燥機内で爆発が起こる可能性は高い。 40

## 【0006】

特開平4-74136号公報には、テオフィリン、カードラン、精製水及びアンモニア水で構成された均一な溶液を噴霧乾燥した徐放性経口剤が開示されている。しかし、この経口剤では、加熱により熱不可逆性のゲルを形成するカードランを用いるため、噴霧乾燥工 50

程で溶媒が揮散しにくく、噴霧乾燥効率が低下する可能性がある。更に高価なカードランを基質として用いる必要があるため、徐放性製剤を安価に製造できない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、少量のコーティング剤でも均一にコーティング被膜を形成でき、高い徐放性を有し、均一な品質の徐放性微粒子製剤及びその製造方法を提供することにある。

【0008】

本発明の他の目的は、嵩密度が高く、付着及び凝集を抑制した造粒末を用いることにより、安定した溶出性を有する徐放性微粒子製剤及びその製造方法を提供することにある。

10

【0009】

本発明のさらに他の目的は、水不溶性又は水難溶性のテオフィリン及び水不溶性ポリマーに対して、水系溶媒を使用するにも拘わらず、テオフィリンの活性低下を抑制しつつ、一体性が高く、表面が平滑で、かつ流動性が改善されたテオフィリン含有造粒末を効率よく生産でき、それにより均一な品質の徐放性微粒子製剤を簡便且つ安価に製造できる方法を提供することにある。

【0010】

本発明の別の目的は、少量のコーティング剤であっても、粒度分布幅の狭いテオフィリン含有造粒末を均一にコーティングでき、コーティング時間及びコーティング量を低減できるとともに高い徐放性を付与できる徐放性微粒子製剤及びその製造方法を提供することにある。

20

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、前記課題を達成するため鋭意検討した結果、最初にテオフィリンと特定の水不溶性ポリマーと水系溶媒とを組み合わせる噴霧乾燥（又は噴霧造粒）法により造粒を行い、次いで得られた造粒末にコーティングを施すと、少量のコーティング剤であっても造粒末の表面に均一にコーティング被膜を形成でき、徐放性に優れたテオフィリン微粒子製剤を製造できることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

すなわち、本発明の徐放性微粒子製剤は、テオフィリンと、セルロース誘導体及び（メタ）アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーと、水及び水溶性有機溶媒（例えば、低級アルコール）を含む水系溶媒（又は水性溶媒）とで構成された分散液の噴霧乾燥により造粒されたテオフィリン含有造粒末が、セルロース誘導体及び（メタ）アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーでコーティングされている。ただし、前記徐放性微粒子製剤は、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まない。例えば、前記造粒末は、嵩密度が $0.3 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ 程度であってもよい。また、前記造粒末は、一般に球状粒子であり、その平均粒子径（ $D_{50\%}$ ）は $5 \sim 100 \mu\text{m}$ 程度であってもよい。また、前記造粒末の粒度分布の均斉度（ $D_{90\%}/D_{10\%}$ ）は $3 \sim 28$ （例えば $5 \sim 25$ ）程度であってもよく、また、均斉度（ $D_{80\%}/D_{20\%}$ ）は $3 \sim 8$ （例えば、 $3.5 \sim 7.5$ ）程度であってもよい。このような均斉度を示す場合、造粒末の粒度分布はシャープであり、造粒末の粒径が揃っている。そのため、少ないコーティング剤であってもコーティングを均一にでき、コーティング時間の短縮、ひいては製造コストの低減も可能である。

30

40

【0013】

前記徐放性微粒子製剤において、前記造粒末の水不溶性ポリマーとコーティング用水不溶性ポリマーとは、セルロースエーテル類で構成してもよい。前記造粒末中の水不溶性ポリマーの含有量と、テオフィリン含有造粒末をコーティングする水不溶性ポリマーの被覆量との割合（重量比）は、前者/後者 =  $50/50 \sim 90/10$ 程度であってもよい。テオフィリン $100$ 重量部に対する前記水不溶性ポリマーの割合は、造粒末中 $1 \sim 90$ 重量部程度であり、かつ徐放性微粒子製剤中 $40 \sim 150$ 重量部程度であってもよい。さらに、

50

徐放性微粒子製剤全体に対するコーティング用水不溶性ポリマーの割合は、5～30重量%程度であってもよい。

【0014】

このような徐放性微粒子製剤は、例えば、1重量%ポリソルベート含有水溶液中で、日本薬局方の第2法（パドル法）により溶出率を測定したとき、通常、2時間後の溶出率が30～60%、5時間後の溶出率が50～80%程度であり、薬物の放出がよくコントロールされている。本発明の徐放性微粒子製剤は、特にドライシロップ剤を調製するのに好適である。

【0015】

本発明の徐放性微粒子製剤の製造方法は、(1)テオフィリンと、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーと、水と水溶性有機溶媒とを含む水系溶媒とで構成された分散液を、噴霧乾燥により造粒してテオフィリン含有造粒末を調製する工程と、(2)セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の水不溶性ポリマーで前記テオフィリン含有造粒末をコーティングする工程とで構成される。なお、前記徐放性微粒子製剤は、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まない。水と水溶性有機溶媒との割合は、水100重量部に対して水溶性有機溶媒（例えば、低級アルコールなど）0.1～60重量部程度であってもよい。また、分散液中の固形物濃度は20～50重量%程度であってもよい。噴霧乾燥において、分散液を35～70程度に加熱して噴霧してもよい。噴霧乾燥における入熱温度は、150～260程度であってもよい。

【0016】

なお、テオフィリン含有造粒末の粒度分布は、レーザー光回折法によって容易に測定できる。累積度50%の粒径(D50%)は平均粒子径を示す。また、粒度分布の広がり、累積度10%の粒度(D10%)と累積度90%の粒度(D90%)との比、累積度20%の粒度(D20%)と累積度80%の粒度(D80%)との比で表すことができ、前記比(D90%/D10%)及び(D80%/D20%)を、それぞれ均斉度(D90%/D10%)及び均斉度(D80%/D20%)と称する。これらの均斉度の数値が大きいと、ブロードな粒度分布であることを示し、この数値が小さいと、粒径が揃った粒度分布であることを示す。本明細書では、テオフィリン含有造粒末を、単に造粒末と称する場合があります。徐放性微粒子製剤を、単に徐放性製剤又は微粒子製剤と称する場合があります。

【0017】

【発明の実施の形態】

本発明の徐放性微粒子製剤は、テオフィリンと水不溶性ポリマーとを含むテオフィリン含有造粒末と、この造粒末の表面を被覆する水不溶性ポリマーとで構成されており、前記造粒末及び/又は微粒子製剤は高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まない。

【0018】

〔テオフィリン含有造粒末〕

テオフィリン含有造粒末は、水系溶媒中、テオフィリンと水不溶性ポリマーとが分散した分散液を噴霧乾燥して造粒することにより調製できる。すなわち、本発明では、テオフィリン含有造粒末の構成成分であるテオフィリン及び水不溶性ポリマーが、水に不溶性又は難溶性ではあるが、結合剤を特に用いることなく、一体性の高い造粒末を得ることができる。なお、テオフィリン含有造粒末は、例えば、テオフィリンの放出を過度に抑制する高級脂肪酸グリセリンエステル（又はさらにシクロデキストリン）と組み合わせて用いたり、加熱により熱不可逆性のゲルを形成するカードランを用いることなく調製できる。

【0019】

テオフィリン粉末（原末）の粒度は、噴霧造粒を損なわない範囲、例えば、平均粒子径5～70 $\mu\text{m}$ 、好ましくは10～50 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは10～40 $\mu\text{m}$ 程度の範囲から選択できる。

【0020】

水不溶性ポリマーには、セルロース誘導体及び(メタ)アクリル系重合体が含まれる。セ

10

20

30

40

50

ルロース誘導体としては、例えば、セルロースエーテル類（例えば、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロース、イソプロピルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースアルキルエーテル類、ベンジルセルロースなどのセルロースアラキルエーテル類、シアノエチルセルロースなどのセルロースシアノアルキルエーテル類等）、セルロースエステル類（例えば、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート等のセルロース脂肪酸エステル類、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース芳香族カルボン酸エステル類等）等が例示できる。（メタ）アクリル系重合体としては、例えば、（メタ）アクリル系単量体（（メタ）アクリル酸又はその塩（例えば、アンモニウム塩、アミン塩、アルカリ金属塩など）；（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸エチルなどの（メタ）アクリル酸 $C_{1-10}$ アルキルエステル単量体；N,N-ジメチルアミノエチル（メタ）アクリレートなどのジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ $C_{2-4}$ アルキル（メタ）アクリレート又はその塩（例えば、4級アンモニウム塩、塩酸塩など）の単独または共重合体、（メタ）アクリル系単量体と共重合性単量体（例えば、スチレン系単量体、ビニルエステル系単量体、複素環式ビニル系単量体、重合性不飽和ジカルボン酸又はその誘導体などのビニル系単量体）との共重合体などが例示できる。これらの水不溶性ポリマーは、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

10

**【0021】**

これらの水不溶性ポリマーのうち、セルロースエーテル類（例えば、エチルセルロース類などのセルロースアルキルエーテル類）及び（メタ）アクリル系重合体が好ましい。

20

**【0022】**

エチルセルロース類としては、例えば、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチル $C_{3-4}$ アルキルセルロース（例えば、エチルプロピルセルロースなど）等が例示される。エチルセルロース類の平均置換度は、例えば、0.3~2.5、好ましくは0.5~2、さらに好ましくは0.5~1.5程度から選択できる。これらのエチルセルロース類は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。これらのエチルセルロース類のうち、特にエチルセルロースが好ましい。エチルセルロースは、メジウム型でもよく、スタンダード型でもよい。エチルセルロースの粘度は、例えば、1~25 Pa·sの広い範囲から選択でき、例えば、2~15 Pa·s、好ましくは3~10 Pa·s、さらに好ましくは4~9 Pa·s程度であってもよい。

30

**【0023】**

（メタ）アクリル系重合体としては、（メタ）アクリル酸エステル-（メタ）アクリル酸共重合体、（メタ）アクリル酸エステル-N,N-ジアルキルアミノエチル（メタ）アクリレート共重合体（例えば、（メタ）アクリル酸エステル-N,N-ジメチルアミノエチル（メタ）アクリレート共重合体、又はその4級アンモニウム塩など）などが例示できる。具体的には、Rohm Pharma社製、商品名「オイドラギットRSPO」、商品名「オイドラギットNE30D」、商品名「オイドラギットRS30D」、商品名「オイドラギットRL30D」等が例示され、これらのうち、「オイドラギットRSPO」が好ましく使用できる。

**【0024】**

テオフィリン含有造粒末中、テオフィリンと水不溶性ポリマーとの割合は、例えば、テオフィリン100重量部に対して水不溶性ポリマー1~90重量部、好ましくは5~80重量部（例えば、20~80重量部）、さらに好ましくは10~75重量部（例えば、40~70重量部）程度の範囲から選択できる。

40

**【0025】**

水系溶媒（又は水性溶媒）は、水及び水溶性有機溶媒で構成できる。水溶性有機溶媒としては、テオフィリン及び水不溶性ポリマーの少なくとも一方の成分（特に双方の成分）を溶解する溶媒を用いる場合が多い。水溶性有機溶媒としては、例えば、アルコール類（例えば、低級アルコール）、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。好ましい有機溶媒は、低級アルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパ

50

ノール、プロパノール、ブタノールなどの $C_{1-4}$ アルキルアルコールである。特に好ましい有機溶媒は $C_{2-3}$ アルキルアルコールである。これらの水溶性有機溶媒は、単独で又は二種以上組み合わせで使用できる。好ましい水系溶媒は、低級アルコール水溶液であり、人体への安全性の面から、特にエタノール水溶液が好ましい。

**【0026】**

水と水溶性有機溶媒との割合は、水不溶性ポリマーの種類や、テオフィリン及び水不溶性ポリマーの量などに応じて選択でき、テオフィリン及び水不溶性ポリマーの少なくとも一方の成分を部分的に可溶化する範囲で選択される。水溶性有機溶媒との割合は、例えば、水100重量部に対して水溶性有機溶媒0.1~60重量部（例えば、1~55重量部）、好ましくは1~20重量部（例えば、1~15重量部）、さらに好ましくは1~10重量部（例えば、3~10重量部）程度の範囲から選択でき、通常、3~8重量部程度である。前記水系溶媒を用いると、分散液の分散成分（テオフィリン及び水不溶性ポリマー）の一部が溶解してバインダー（結合剤）成分として機能し、分散成分（テオフィリン及び水不溶性ポリマー）を結合できるため、水に対して難溶性のテオフィリン及び不溶性の水不溶性ポリマーを用いても円滑に造粒末を調製できるだけでなく、得られた造粒末の一体化が可能である。なお、水溶性有機溶媒の含有量が増加するにつれて、造粒末の嵩密度が大きくなるようである。さらに、テオフィリン及び水不溶性ポリマーが分散しているため、噴霧乾燥での溶媒の揮散性を向上でき、噴霧乾燥効率が向上するだけでなく、均一な溶液を噴霧乾燥する場合と比べて、テオフィリン含有造粒末の造粒効率を向上できる。なお、水に対する水溶性有機溶媒の量が少なすぎると、造粒末の一体性が低下しやすくなり、水に対する水溶性有機溶媒の量が多すぎると、分散液の粘性が高くなり、噴霧乾燥効率が低減する。

10

20

**【0027】**

また、分散液には、水溶性賦形剤を添加してもよい。前記水溶性賦形剤としては、例えば、セルロース誘導體（例えば、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど）、デンプン及びデンプン誘導體（例えば、デンプン（コムギ、トウモロコシ、パレイショデンプンなど）、デキストリン）、糖類（乳糖、粉糖、ショ糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトール）などが挙げられる。水溶性賦形剤は、造粒末に賦形性を与えるとともに、造粒末の結合力を高める働きをするようである。なお、必要であれば、合成高分子物質（ポリビニルピロリドンなど）を用いてもよい。

30

**【0028】**

分散液中の固形物濃度（テオフィリン及び水不溶性ポリマー（分散成分）の濃度）は、例えば、5~60重量%程度の広い範囲から選択でき、例えば、20~50重量%、好ましくは20~40重量%、さらに好ましくは25~35重量%程度である。

**【0029】**

分散液の調製方法は、特に制限されず、公知又は慣用の方法が利用できる。例えば、テオフィリン及び水不溶性ポリマーを水系溶媒と混合して分散液を調製してもよく、テオフィリン及び水不溶性ポリマーのうちいずれか一方の成分を水系溶媒に分散した後、他方の成分を混合して分散液を調製してもよい。分散液の粘度は、例えば、5~150mPa·s程度の広い範囲から選択でき、例えば、5~100mPa·s、好ましくは10~80mPa·s程度であってもよい。均一な分散液を調製するためには、水不溶性ポリマーと水系溶媒との分散液に、テオフィリンを混合して調製するのが好ましい。分散装置としては、例えば、ホモジナイザー、ホモミキサー、コロイドミル、マイクロイダー、及び超音波分散装置などが利用できる。なお、テオフィリン及び水不溶性ポリマーを含む水性分散液は、分散成分の均一性を高めるため、必要により加熱して、分散処理（例えば、コロイドミルなどによる分散処理）に供してもよい。

40

**【0030】**

分散液を噴霧乾燥することにより、粒度分布幅が狭く、シャープで一体性の高い造粒末が

50

得られる。分散液の温度は、特に制限されず、室温（又は常温）（例えば、15～25程度）であってもよく、分散液を加温又は加熱して噴霧乾燥に供してもよい。噴霧乾燥に供する分散液の温度は、例えば、25～80（例えば、35～70）程度の範囲から適当に選択でき、通常、30～70、好ましくは30～65、さらに好ましくは35～60程度である。分散液を加熱して噴霧すると、造粒末の流動性を改善でき、噴霧乾燥造粒機械内部への造粒成分の付着を抑制できると共に、造粒末の収率を向上できる。さらに、テオフィリン含有造粒末の嵩密度を大きくでき、取扱い性に優れた造粒末を得ることができ、後加工（例えば、搬送やコーティングなど）において有利である。

#### 【0031】

分散液の噴霧乾燥造粒には、慣用の方法及び装置、例えば、回転円盤式、加圧ノズル式及び2流体ノズル式などの造粒機が使用できる。噴霧乾燥において、噴霧乾燥機への入熱温度は、水不溶性ポリマーの融点または軟化点以上であって、テオフィリンの融点未満の温度、例えば、150～260（例えば160～250）、好ましくは170～250（例えば、205～250）、さらに好ましくは200～240（例えば、210～240）程度である。入熱温度が上がるにつれて、溶媒の揮散性を高めることができるだけでなく、水不溶性ポリマーが融解又は軟化して、造粒末の一体化に寄与し、造粒効率を向上できる。なお、排熱温度は、例えば、50～150、好ましくは70～130、さらに好ましくは90～120（例えば、100～110）程度であってもよい。

10

#### 【0032】

本発明のテオフィリン含有造粒末は嵩密度が高い。造粒末の嵩密度は、例えば、0.3～0.5 g/cm<sup>3</sup>、好ましくは0.33～0.5 g/cm<sup>3</sup>、さらに好ましくは0.35～0.5 g/cm<sup>3</sup>程度である。そのため、造粒末の取扱い性や後処理工程でのコーティング性を向上する上で有利である。

20

#### 【0033】

造粒末は、真球状などの球状、楕円体状などのラグビーボール状であってもよいが、通常、球状粒子である。例えば、球状粒子の短径に対する長径の割合は、通常、（長径）/（短径）=1.5/1～1/1、好ましくは1.3/1～1/1、さらに好ましくは1.2/1～1/1程度である。造粒末（球状造粒末など）を用いると、比表面積が小さいため、破碎よりも、迅速かつ均一にコーティングでき、高い徐放性や矯味性を少量のコーティング剤で有効に付与できる。

30

#### 【0034】

造粒末の平均粒子径（D50%）は、通常、3～200 μmの広い範囲から選択でき、例えば、5～100 μm、好ましくは7～50 μm（例えば、10～50 μm）、さらに好ましくは10～30 μm程度である。

#### 【0035】

また、粒度分布において、テオフィリン含有造粒末の均斉度（D90%/D10%）は、例えば、3～28、好ましくは5～25（例えば、5～20）、さらに好ましくは7～23、特に10～20程度である。また、均斉度（D80%/D20%）は、例えば、3～8、好ましくは3.5～7.5、さらに好ましくは4～7程度である。このような造粒末は、粉碎造粒などで得られる不定形の粉碎物に比べて、粒度分布幅が狭くシャープである。

40

#### 【0036】

##### [徐放性微粒子製剤]

本発明の徐放性微粒子製剤は、前記テオフィリン含有造粒末を、さらに水不溶性ポリマーでコーティングすることにより製造できる。テオフィリン含有造粒末自体、テオフィリンの溶出性は、速放性（例えば、日本薬局方の第2法（パドル法）により溶出試験をした場合、15分以内の溶出率が85%以上）であるため、前記造粒末をコーティングすることによって、徐放性を付与できるとともに、テオフィリンの呈味（苦味）を完全にマスクできる。なお、水不溶性ポリマーは、テオフィリン含有造粒末の表面を完全にコーティング

50



することが好ましい。

【0037】

テオフィリン含有造粒末のコーティング方法としては、流動層コーティング法、転動コーティング法、転動流動コーティング法、パンコーティング法等が適用できる。これらのうち流動層コーティング法が好ましい。

【0038】

テオフィリン含有造粒末をコーティングするための水不溶性ポリマー（被覆用水不溶性ポリマー）としては、テオフィリン含有造粒末の構成成分として例示した成分、特にセルロースエーテル類（例えば、エチルセルロース類）などのセルロース誘導体及び（メタ）アクリル系重合体が例示できる。これらの被覆用水不溶性ポリマーは、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。エチルセルロースの粘度などの性質や（メタ）アクリル系重合体の具体的な商品については、前記水不溶性ポリマーの項で記載したものが該当する。

10

【0039】

被覆用水不溶性ポリマーは、通常、有機溶媒（例えば、水系溶媒の項で例示した水溶性有機溶媒、好ましくはエタノール等の $C_{1-4}$ アルコールなど）に溶解又は懸濁させて用いられる。溶液中の被覆用水不溶性ポリマーの濃度は、例えば1～15重量%、好ましくは2～13重量%、さらに好ましくは3～10重量%程度の範囲から選択できる。

【0040】

テオフィリンと、被覆用水不溶性ポリマーとの割合は、テオフィリン100重量部に対して前記水不溶性ポリマー10～70重量部、好ましくは20～60重量部、さらに好ましくは30～50重量部程度の範囲から選択できる。

20

【0041】

また、造粒末中の水不溶性ポリマーの含有量と、コーティング（被覆）用水不溶性ポリマーの使用量との割合（重量比）は、前者/後者=50/50～90/10、好ましくは前者/後者=55/45～90/10、さらに好ましくは前者/後者=60/40～90/10程度の範囲から選択できる。本発明で調製されたテオフィリン含有造粒末は、嵩密度が高く、粒度分布幅が狭いため、水不溶性ポリマーの被覆量が少量でも、均一にテオフィリン含有造粒末をコーティングできる。

【0042】

徐放性微粒子製剤全体において、テオフィリンの含有量と水不溶性ポリマーの含有量との割合は、テオフィリン100重量部に対して、水不溶性ポリマー40～150重量部、好ましくは60～130重量部、さらに好ましくは80～120重量部程度の範囲から選択できる。

30

【0043】

また、徐放性微粒子製剤全体に対するコーティング用水不溶性ポリマーの割合は、5～30重量%、好ましくは10～25重量%、さらに好ましくは15～25重量%程度である。

【0044】

徐放性微粒子製剤の平均粒子径は5～250 $\mu\text{m}$ （例えば、10～200 $\mu\text{m}$ ）、好ましくは10～150 $\mu\text{m}$ （例えば、15～150 $\mu\text{m}$ ）、さらに好ましくは20～100 $\mu\text{m}$ （例えば、30～100 $\mu\text{m}$ ）程度の範囲にすることが望ましい。

40

【0045】

また、粒度分布において、徐放性微粒子製剤の均斉度（ $D_{90}\%$ / $D_{10}\%$ ）は、例えば、2～20、好ましくは2～15（例えば、2～10）、さらに好ましくは2～5程度である。また、均斉度（ $D_{80}\%$ / $D_{20}\%$ ）は、例えば、1.5～6、好ましくは1.5～5、さらに好ましくは1.5～4.5程度である。

【0046】

本発明の徐放性微粒子製剤では、分散液を噴霧乾燥することにより、テオフィリン含有造粒末を調製するための製造時間を短縮できる。例えば、造粒末は、3～10時間、好ましくは4～8時間、さらに好ましくは5～7時間程度で製造できる。

50

## 【0047】

さらに、本発明では、嵩密度が高く、粒度分布がシャープで、球状の造粒末をコーティングするため、少量のコーティング剤を用いるだけで高い徐放性を有する徐放性製剤を得ることができる。

## 【0048】

例えば、平均粒子径(D50%)5~100 $\mu$ m程度の造粒末を用いて、徐放性微粒子製剤全体に対するコーティング用水不溶性ポリマーの使用量を20重量%程度としてコーティングした本発明の徐放性製剤は以下のような高い徐放性を有する。

## 【0049】

1重量%ポリソルベート含有水溶液中、日本薬局方の溶出試験第2法により溶出率を測定したとき、

1時間後の溶出率が20~50%(好ましくは25~45%)程度

2時間後の溶出率が30~60%(好ましくは35~55%)程度

5時間後の溶出率が50~80%(好ましくは55~75%)程度。

## 【0050】

本発明の徐放性微粒子製剤は、少量のコーティング剤を用いても高い徐放性を有する製剤を得ることができるため、コーティング時間を短縮できる。例えば、332gの造粒末を、徐放性微粒子製剤全体に対するコーティング用水不溶性ポリマーの使用量20重量%程度でコーティングする場合、そのコーティング時間は、例えば、4~8時間、好ましくは5~8時間、さらに好ましくは6~8時間程度であってもよい。

## 【0051】

徐放性微粒子製剤は、必要により、他の成分、例えば、賦形剤[例えば、結晶セルロース、コーンスターチなどのデンプン類、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、タルク、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等]、結合剤[例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、日本曹達(株)製、HPC-L)、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(例えば、旭化成(株)製、アビセルRC)、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、化デンプン等]、崩壊剤[例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム(例えば、ニチリン化学(株)製、ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(例えば、旭化成(株)製、アクジゾル)、架橋化ポリビニルピロリドン(例えば、BASF社製、コリドンCL)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、信越化学(株)製、L-HPC)、デンプン類等]、流動化剤(例えば、軽質無水ケイ酸など)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン等)、矯味剤[例えば、甘味剤(ショ糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビオシド等)、香料等]、湿潤剤[例えば、ポリエチレングリコール(マクロゴール)、グリセリン、プロピレングリコール等]、界面活性剤、滑沢剤、充填剤、増量剤、吸着剤、防腐剤などの保存剤、緩衝剤、耐電防止剤、崩壊延長剤などを用いてもよい。これらの成分の使用量、特に最終製剤中の使用量に制限はない。なお、本発明の徐放性微粒子製剤は、実質的に高級脂肪酸グリセリンエステル及びカードランを含まない。

## 【0052】

本発明の微粒子製剤は、徐放性に優れるため、少ない投与回数(例えば、1日1~2回程度)で、テオフィリンの活性を維持できる。また、口腔内においてテオフィリン特有の味を矯味できる。

## 【0053】

本発明の徐放性微粒子製剤は、種々の使用形態(例えば、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、坐剤等)に使用できるが、ドライシロップ剤の形態で使用するのが好ましい。ドライシロップ剤は、少なくとも徐放性微粒子製剤で構成すればよく、徐放性微粒子製剤を造粒した顆粒状製剤であってもよい。

## 【0054】

## 【発明の効果】

本発明の徐放性微粒子製剤は、少量のコーティング剤でも均一なコーティング被膜を形成できるため、高い徐放性を付与できるだけでなく、品質の均一性を向上できる。また、嵩密度が高く、付着及び凝集を抑制した造粒末を用いることにより、徐放性微粒子製剤の溶出性を安定化できる。

## 【0055】

また、本発明の製造方法によると、水不溶性又は水難溶性のテオフィリン及び水不溶性ポリマーに対して、水系溶媒を用いるにも拘わらず、テオフィリンの活性低下を抑制しつつ、一体性が高く、表面が平滑で、かつ流動性が改善されたテオフィリン含有造粒末を効率よく大量に生産でき、それにより均一な品質の徐放性微粒子製剤を簡便且つ安価に製造できる。さらに、造粒末の粒度分布幅が狭いため、少量のコーティング剤であっても、テオフィリン含有造粒末を均一にコーティングでき、コーティング時間及びコーティング量を低減できるとともに高い徐放性を付与できる。

10

## 【0056】

## 【実施例】

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り限定されるものではない。なお、以下の例において「%」及び「部」は、重量基準である。また、徐放性微粒子製剤の溶出試験の条件を以下に示す。

## 【0057】

20

## [溶出試験条件]

試験方法：日本薬局方 第2法 (パドル法)

試験液：1重量%ポリソルベート80含有水溶液

試験条件：37、50rpm

試料：テオフィリンとして100mg相当量

## 【0058】

## 実施例1

エチルセルロース(エトセル(Ethocel)、7FPグレード、スタンダード型、粘度：6.0~8.0Pa·s、平均粒子径5~15 $\mu$ m)0.6部を、5重量%エタノール水溶液(温度28)に加え、室温で4時間攪拌して分散した。この分散液に、平均粒子径30 $\mu$ mの粉末状テオフィリン1部を加えて15分間攪拌した後、マイクロイダー(特殊機化工業(株)製、T.K.マイクロイダー)を用いて分散処理を行い、スラリー状の分散液(フィードスラリー)を調製した。フィードスラリーの固形物濃度は25%であった。分散液を回転円盤式噴霧乾燥造粒機(ニロ社製、モービルマイナー型)に供給し、入熱温度約230、排熱温度約103~106で噴霧乾燥造粒を行い、テオフィリン含有造粒末を収率77%で得た。得られたテオフィリン含有造粒末は、球状粒子であり、水分含有量1.0%[赤外線水分計((株)ケット科学研究所製、FD-600)を用い、温度110、乾燥時間15分後に測定した含水量]、嵩密度0.37g/cm<sup>3</sup>であった。テオフィリン含有造粒末を得るまでの作業時間は約6時間であった。得られたテオフィリン含有造粒末の電子顕微鏡写真を図1に示す。また、得られたテオフィリン含有造粒末の平均粒子径(D50%)は11.6 $\mu$ mであり、粒度分布の均斉度(D90%=45.7 $\mu$ m/D10%=2.6 $\mu$ m)は17.6、粒度分布の均斉度(D80%=28 $\mu$ m/D20%=4.6 $\mu$ m)は6.0であった。

30

40

## 【0059】

この組成物332gを流動層コーティング機(パウレック(株)製、MP-01、給気温度85~90)に仕込み、エチルセルロースの7重量%エタノール溶液を速度約3~4g/分で噴霧することによりコーティングを行った。約6.5時間でコーティングを終了し、約276gの徐放性微粒子製剤を得た。また、得られた徐放性微粒子製剤の平均粒子径(D50%)は76 $\mu$ mであり、粒度分布の均斉度(D90%=139.1 $\mu$ m/D10%=38.6 $\mu$ m)は3.6、粒度分布の均斉度(D80%=110 $\mu$ m/D20%=

50

50  $\mu\text{m}$ ) は 2.2 であった。製剤中のテオフィリン含有量は 50% であり、製剤中、テオフィリンと、テオフィリン含有造粒末を被覆する水不溶性ポリマーの被覆量との割合は、テオフィリン 100 重量部に対して前記水不溶性ポリマー 40 重量部であった。得られた徐放性微粒子製剤の 1 時間, 2 時間, 5 時間後の溶出率は、それぞれ、33.5%, 45.8%, 63.9% であった。

【0060】

実施例 2 ~ 8

溶媒温度、フィードスラリーの固形物濃度、噴霧乾燥造粒機の入熱温度及び排熱温度を表 1 に示すように変化させて造粒する以外は、実施例 1 と同様にして、テオフィリン含有造粒末を調製した。表 1 に、各実施例で得られたテオフィリン含有造粒末の収率および物性 (水分値、嵩密度、形状、平均粒子径、及び均斉度) を示す。

10

【0061】

【表 1】

表 1

	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	実施例 8
溶媒温度 (°C)	28	28	28	50	50	50	40	40
固形物濃度 (%)	25	30	35	25	30	35	25	30
入熱温度 (°C)	230	220	220	215	215	220	210	210
排熱温度 (°C)	103~ 106	102~ 106	104~ 107	103~ 109	107~ 110	101~ 106	108~ 111	101~ 105
収率 (%)	77.0	70.0	82.3	76.0	98.0	94.1	88.4	93.6
水分含有量 (%)	1.0	0.8	0.7	0.4	0.7	0.7	0.4	0.4
高密度 (g/cm <sup>3</sup> )	0.37	0.39	0.41	0.40	0.42	0.42	0.41	0.42
平均粒子径 (D50%)	11.6	13.8	14.5	15.3	15.2	15.5	14.5	13.9
均斉度 (D90%/D10%)	17.6	10.4	11.9	8.9	13.0	14.1	14.7	16.5
均斉度 (D80%/D20%)	6.0	4.2	4.9	3.8	4.6	5.4	3.8	4.0
形状	球状	球状	球状	球状	球状	球状	球状	球状

10

20

30

40

## 【0062】

## 比較例 1

水系溶媒として有機溶媒を用いることなく水のみを用いる以外は、実施例 4 と同様にして、テオフィリン含有造粒末を調製したが、エチルセルロースの濡れ性が悪く、均一に分散できなかった。

## 【0063】

## 比較例 2

50

平均粒子径  $30 \mu\text{m}$  の粉末状テオフィリン 1 部と粉末状エチルセルロース (平均粒子径  $5 \sim 15 \mu\text{m}$ ) 0.3 部をヘンシェル型の攪拌造粒機であるハイスピードミキサー (深江パウテック (株) 製、アジテーター  $200 \text{rpm}$ ) 中に仕込み、エタノールで練合し、練合物を乾燥した後、ハンマーミルであるサンプルミル (フジパウダル (株) 製、K I I W G - 1 F、 $12,000 \text{rpm}$ ) で粉碎し、テオフィリン含有造粒末 (平均粒子径: 約  $18 \mu\text{m}$ ) を得た。テオフィリン含有造粒末を得るまでの作業時間は約 16 時間であった。図 2 に示すように、テオフィリン含有造粒末は、歪な不定形であった。また、得られた徐放性微粒子剤の平均粒子径 ( $D_{50\%}$ ) は  $9.9 \mu\text{m}$  であり、均斉度 ( $D_{90\%} = 59.9 \mu\text{m} / D_{10\%} = 1.9 \mu\text{m}$ ) は 31.5、粒度分布の均斉度 ( $D_{80\%} = 35 \mu\text{m} / D_{20\%} = 3.4 \mu\text{m}$ ) は 10.3 であった。この組成物  $270 \text{g}$  を流動層コーティング機 (フロイント (株) 製、F L - M I N I、給気温度  $70$ ) に仕込み、エチルセルロースの 5% エタノール溶液を速度約  $4 \text{g/分}$  で噴霧することによりコーティングを行った。約 12 時間でコーティングを終了し、約  $381 \text{g}$  の徐放性微粒子剤を得た。製剤中のテオフィリン含有量は 49.4% であり、製剤中、テオフィリンと、テオフィリン含有造粒末を被覆する水不溶性ポリマーの被覆量との割合は、テオフィリン 100 重量部に対して前記水不溶性ポリマー 72 重量部であった。得られた徐放性微粒子剤の 1 時間、2 時間、5 時間後の溶出率は、それぞれ、41%、59%、77% であった。

## 【0064】

## 実施例 9

エチルセルロース (エトセル (E t h o s e l)、7 F P グレード、スタンダード型、粘度:  $6.0 \sim 8.0 \text{Pa} \cdot \text{s}$ 、平均粒子径  $5 \sim 15 \mu\text{m}$ ) 0.7 部を、15 重量% のエタノール水溶液 (常温) に加え、室温で 4 時間攪拌して分散した。この分散液に、平均粒子径  $30 \mu\text{m}$  の粉末状テオフィリン 1 部を加えて 2 時間攪拌した後、マイコロイダー (特殊機化工業 (株) 製、T . K . マイコロイダー) を用いて分散処理を行い、スラリー状の分散液 (フィードスラリー) を調製した。フィードスラリーの固形物濃度は 24.3% であり、その際のフィードスラリー粘度は  $18 \text{mPa} \cdot \text{s}$  であった。分散液を回転円盤式噴霧乾燥造粒機 (ニ口社製、モービルマイナー型) に供給し、入熱温度約  $190$ 、排熱温度約  $102$  で噴霧乾燥造粒を行い、テオフィリン含有造粒末を収率 91.2% で得た。得られたテオフィリン含有造粒末の嵩密度は  $0.37 \text{g/cm}^3$  であった。テオフィリン含有造粒末を得るまでの作業時間は約 6 時間であった。

## 【0065】

## 実施例 10

エタノール水溶液の濃度を 30 重量%、フィードスラリーの固形物濃度を 25.4% (その際のフィードスラリーの粘度  $18 \text{mPa} \cdot \text{s}$ )、噴霧乾燥造粒機の入熱温度を  $185$  及び排熱温度を  $100$  として造粒する以外は、実施例 9 と同様にして調製し、テオフィリン含有造粒末を収率 99% で得た。得られたテオフィリン含有造粒末の嵩密度は  $0.36 \text{g/cm}^3$  であった。

## 【0066】

## 実施例 11

エタノール水溶液の濃度を 50 重量%、フィードスラリーの固形物濃度を 25.4% (その際のフィードスラリーの粘度  $47.5 \text{mPa} \cdot \text{s}$ )、噴霧乾燥造粒機の入熱温度を  $180$  及び排熱温度を  $100$  として造粒する以外は、実施例 9 と同様にして調製し、テオフィリン含有造粒末を収率 95.2% で得た。得られたテオフィリン含有造粒末の嵩密度は  $0.41 \text{g/cm}^3$  であった。

## 【0067】

## 実施例 12

実施例 1 で得られた徐放性微粒子剤  $230 \text{g}$  と、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 (旭化成 (株) 製、アビセル R C - A 5 9 1 N F)  $28.8 \text{g}$  とを流動層造粒機 [造粒機 (パウレック (株) 製、M P - 0 1)] に仕込み、 $40 \sim 50$  の吸気温度で予め流動混合した。精製水  $331.2 \text{g}$  とヒドロキシプロピルセルロース  $13$  .

8 g との水溶液にサッカリンナトリウム 2.3 g、ポリエチレングリコール（マクロゴール 6000）5.8 g、D-マンニトール約 280 g、及び酸化チタン 5.8 g を溶解し、分散させた。予め流動層造粒機中で混合した前記混合物に、この水溶液を約 10 g/min の速度で噴霧して造粒した。造粒終了後、乾燥し、JIS 標準篩（22号）で篩過した粒状物に微量の香料を加えてドライシロップ剤を製造した。本法で製造したテオフィリンのドライシロップ剤は、本来の徐放性が損なわれることなく、かつ使用時に分散性の良い細粒状の製剤であった。

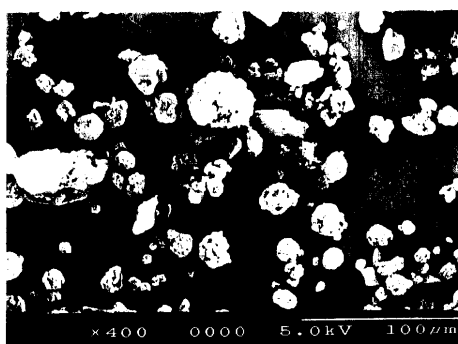
【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、実施例 1 で得られたテオフィリン含有造粒末の走査型電子顕微鏡写真である。

10

【図 2】 図 2 は、比較例 2 で得られたテオフィリン含有造粒末の走査型電子顕微鏡写真である。

【図 1】



【図 2】

