

(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2004-345977
(P2004-345977A)

(43) 公開日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/522	A 6 1 K 31/522	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2003-142200 (P2003-142200)	(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)	(71) 出願人	390011877 富士化学工業株式会社 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地
		(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
		(72) 発明者	田中 伸和 富山県中新川郡上市町北島35-11
		Fターム(参考)	4C076 AA32 BB01 CC15 EE31M FF31 GG32

最終頁に続く

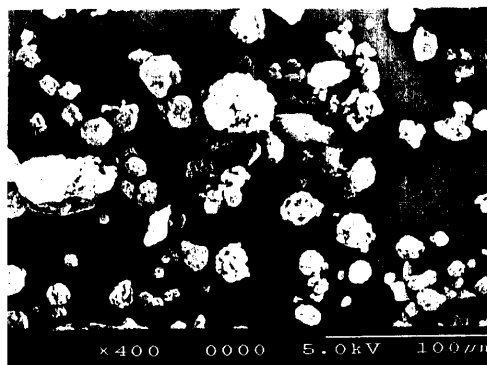
(54) 【発明の名称】 テオフィリン含有造粒末及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 水に対して不溶性又は難溶性のテオフィリンとエチルセルロース類とを用いて、噴霧乾燥により、粒度分布幅の狭い造粒末を製造する。

【解決手段】 テオフィリンと、エチルセルロース類と、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により造粒してテオフィリン含有造粒末を得る。前記テオフィリン含有造粒末は、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。分散液中の固形物濃度を20~50重量%程度に高めたり、分散液を加熱(例えば、35~70程度に加熱)して噴霧すると、造粒末の嵩密度を高めることができる。噴霧乾燥における入熱温度は150~260程度であってもよい。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まず、テオフィリンと、エチルセルロース類と、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。

【請求項 2】

嵩密度が $0.3 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ である請求項 1 記載の造粒末。

【請求項 3】

エチルセルロース類の割合が、テオフィリン 100 重量部に対して 1 ~ 90 重量部である請求項 1 記載の造粒末。

10

【請求項 4】

平均粒子径 ($D_{50\%}$) が $5 \sim 100 \mu\text{m}$ であり、粒度分布の均斉度 ($D_{90\%} / D_{10\%}$) が $3 \sim 28$ である又は均斉度 ($D_{80\%} / D_{20\%}$) が $3 \sim 8$ である請求項 1 記載の造粒末。

【請求項 5】

高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まないテオフィリン含有造粒末の製造方法であって、テオフィリンと、エチルセルロース類と、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するテオフィリン含有造粒末の製造方法。

【請求項 6】

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 5 記載の製造方法。

20

【請求項 7】

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 $0.1 \sim 60$ 重量部である請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 8】

分散液中の固形物濃度が $20 \sim 50$ 重量% である請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 9】

温度 $35 \sim 70$ に加熱した分散液を噴霧する請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 10】

噴霧乾燥における入熱温度が $150 \sim 260$ である請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 11】

水性溶媒中、水に対して不溶又は難溶のテオフィリン及びエチルセルロース類を含む水性分散液を噴霧乾燥により造粒する方法であって、水 100 重量部に対してエタノール $1 \sim 20$ 重量部の割合で含む水性溶媒中、テオフィリン及びエチルセルロース類を固形分濃度 $20 \sim 40$ 重量% で含む分散液を $35 \sim 60$ に加熱して噴霧乾燥して造粒する請求項 5 記載の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、コーティングなどにより徐放性などの特性を付与するのに有用なテオフィリン含有造粒末及びその製造方法に関する。

40

【0002】

【従来の技術】

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、徐放性を付与するためには、コーティング層

50

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。

【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 μ m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、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、セルロースアセテートブチレートポリマーは、不快な酸敗臭である酪酸臭を有するため、服用しにくく、特に幼児などへの服用には適さない。また、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。

10

【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、及びシクロデキストリン(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、及び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。

20

【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。

30

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、水に対して不溶性のエチルセルロース類及び難溶性のテオフィリンを水系溶媒中に分散して噴霧造粒するにも拘わらず、粒度分布幅が狭く、一体性の高い造粒末を得ることができる方法およびこの方法で得られたテオフィリン含有造粒末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、少量のコーティング剤であっても徐放性などの特性を有効に付与できるテオフィリン含有造粒末及びその製造方法を提供することにある。

40

【0009】

本発明のさらに他の目的は、流動性及び収率を向上できるテオフィリン含有造粒末の製造方法を提供することにある。

【0010】

本発明の別の目的は、テオフィリンの活性低下を抑制しつつ、噴霧乾燥効率および造粒効率を向上できるテオフィリン含有造粒末の製造方法を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

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、水に対して難溶性のテオフィ

50

リンと不溶性のエチルセルロース類とを水系で用いても、噴霧乾燥法を採用することにより、粒度分布幅が狭く、一体性の高いテオフィリン含有造粒末を簡便かつ効率よく製造できることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

すなわち、本発明のテオフィリン含有造粒末は、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まず、テオフィリンと、エチルセルロース類と、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ている。前記テオフィリン含有造粒末において、エチルセルロース類の割合は、テオフィリン100重量部に対して1～90重量部程度であってもよい。前記造粒末の嵩密度は0.3～0.5 g/cm³程度であってもよく、平均粒子径（D50%）は5～1000 μm程度であってもよく、粒度分布の均斉度（D90%/D10%）は3～28又は均斉度（D80%/D20%）が3～8程度であってもよい。

10

【0013】

本発明のテオフィリン含有造粒末は、テオフィリンと、エチルセルロース類と、水と水溶性有機溶媒とを含む水系溶媒（又は水性溶媒）とで構成された分散液を、噴霧乾燥により造粒することにより調製できる。なお、前記テオフィリン含有造粒末は、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重量部に対して有機溶媒（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。

20

【0014】

本発明では、水性溶媒によるテオフィリンやエチルセルロースの溶解成分がバインダーとして機能するためか、水不溶性のエチルセルロースや水難溶性のテオフィリンを水性溶媒中に分散して噴霧乾燥しても、一体性が高く、シャープな粒度分布の造粒末を得ることができる。特に、固形分濃度を高めたり、分散液の温度を高めて噴霧乾燥すると、造粒末の嵩密度を高めることができる。そのため、本発明は、高級脂肪酸グリセリンエステルを実質的に含まず、テオフィリンと、エチルセルロース類と、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固形分濃度及び/又は分散液の温度を高めて噴霧乾燥することにより、造粒末の嵩密度を高める方法も開示する。

30

【0015】

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。

40

【0016】**【発明の実施の形態】**

テオフィリン含有造粒末は、水系溶媒中、テオフィリンとエチルセルロース類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エチルセルロース類が、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。

【0017】

50

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 μm 、好ましくは10～50 μm 、さらに好ましくは10～40 μm 程度の範囲から選択できる。

【0018】

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C₃₋₄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 \cdot sの広い範囲から選択でき、例えば、2～15 Pa \cdot s、好ましくは3～10 Pa \cdot s、さらに好ましくは4～9 Pa \cdot s程度であってもよい。

10

【0019】

テオフィリン含有造粒末中、テオフィリンとエチルセルロース類との割合は、例えば、テオフィリン100重量部に対してエチルセルロース類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。

【0020】

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、テオフィリン及びエチルセルロース類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、イソプロパノール、プロパノール、ブタノールなどのC₁₋₄アルキルアルコールである。特に好ましい有機溶媒はC₂₋₃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て使用できる。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。

20

【0021】

水と水溶性有機溶媒との割合は、エチルセルロース類の種類や、テオフィリン及びエチルセルロース類の量などに応じて選択でき、テオフィリン及びエチルセルロース類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（テオフィリン及びエチルセルロース類）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（テオフィリン及びエチルセルロース類）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エチルセルロース類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、テオフィリン及びエチルセルロース類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、造粒末の一体化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。

30

40

【0022】

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、セルロース誘導体（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

50

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体(例えば、デンプン(コムギ、トウモロコシ、パレイショなどから得られたデンプンなど)、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。

【0023】

分散液中の固形物濃度(テオフィリン及びエチルセルロース類(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。

10

【0024】

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、テオフィリン及びエチルセルロース類を水系溶媒と混合して分散液を調製してもよく、テオフィリン及びエチルセルロース類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、5~150 mPa・s程度の広い範囲から選択でき、例えば、5~100 mPa・s、好ましくは10~80 mPa・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、エチルセルロース類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、マイコロイダー、及び超音波分散装置などが利用できる。なお、テオフィリン及びエチルセルロース類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り分散処理)に供してもよい。

20

【0025】

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。

30

【0026】

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、エチルセルロース類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、エチルセルロース類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。

40

【0027】

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/cm³、好ましくは0.33~0.5 g/cm³、さらに好ましくは0.35~0.5 g/cm³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。

【0028】

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

50

、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。

【0029】

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。

【0030】

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。

【0031】

テオフィリン含有造粒末は、必要により、他の成分と組み合わせて製剤化してもよい。このような成分としては、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、アピセル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、崩壊延長剤などが挙げられる。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、本発明のテオフィリン含有造粒末は、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。本発明の造粒末は、コーティングにより矯味性や徐放性を付与するのに有用である。

【0032】

【発明の効果】

本発明では、水に対して不溶性のエチルセルロース類及び難溶性のテオフィリンを特定の水系溶媒と組み合わせて用いるため、粒度分布幅が狭く、一体性の高い造粒末を得ることができる。また、造粒末は、嵩密度が高く、少量のコーティング剤であっても徐放性や矯味性などの特性を有効に付与できる。さらに、流動性の高い造粒末を高い収率で得ることができる。また、テオフィリンの活性低下を抑制しつつ、溶媒を速やかに揮散でき、噴霧乾燥効率および造粒効率を向上できる。

【0033】

【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、以下の実施例及び比較例において「%」及び「部」は

10

20

30

40

50

、重量基準である。

【0034】

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：6.0～8.0 Pa・s、平均粒子径5～15 μm）0.6部を、5%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 μm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0.37 g/cm³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 μmであり、粒度分布の均斉度（D90% = 45.7 μm / D10% = 2.6 μm）は17.6、粒度分布の均斉度（D80% = 28 μm / D20% = 4.6 μm）は6.0であった。

10

【0035】

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。

20

【0036】

【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 ³)	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

50

【0037】

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。

【0038】

比較例 2

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、 200rpm) 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 (フジパウダール (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製剤の平均粒子径 ($D_{50}\%$) 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。

10

【0039】

実施例 9

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: $6.0 \sim 8.0 \text{Pa}\cdot\text{s}$ 、平均粒子径 $5 \sim 15 \mu\text{m}$) 0.7 部を、15% 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、マイクロイダー (特殊機化学工業 (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 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 $0.37 \text{g}/\text{cm}^3$ 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。

20

【0040】

実施例 10

エタノール水溶液の濃度を 30%、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 $0.36 \text{g}/\text{cm}^3$ であった。

30

【0041】

実施例 11

エタノール水溶液の濃度を 50%、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 $0.41 \text{g}/\text{cm}^3$ であった。

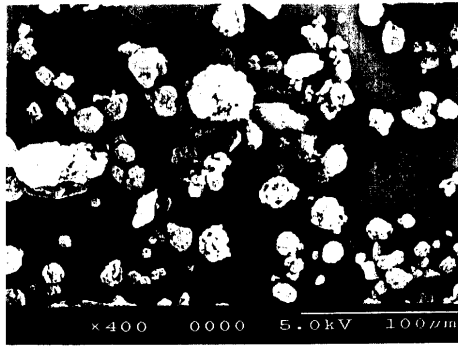
【図面の簡単な説明】

【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。

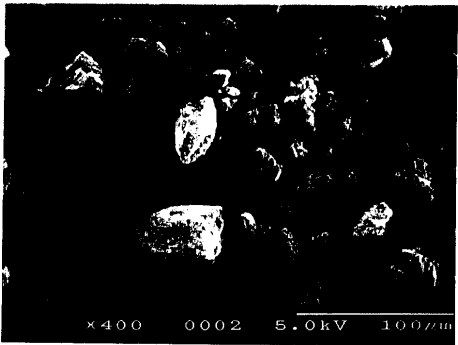
40

【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 】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB07 MA02 MA05 MA35 MA36 MA41 MA43 NA09
NA12 ZA59