

明 細 書

発明の名称：口腔内崩壊錠

技術分野

[0001] 本発明は、プロトンポンプ阻害薬（以下、PPIと称することがある）とアセチルサリチル酸（以下、アスピリンと称することがある）を含有する口腔内崩壊錠に関する。より詳細には、本発明は、活性成分の安定性に優れ、投与後に薬理効果が安定にかつ速やかに発現する口腔内崩壊錠に関する。

[0002]（発明の背景）

脳血管、循環器領域の疾患における血栓・塞栓形成の抑制（抗血小板療法）を目的として投与された低用量アスピリンにより、胃潰瘍あるいは十二指腸潰瘍が引き起こされることがある。アスピリン投与中止により血栓・塞栓が形成される可能性もあるため、潰瘍の発症を抑制しながら、低用量アスピリンの投与を継続することが重要と考えられている。また、アスピリンは、

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）としても知られており、主に疼痛、発熱、炎症の治療に用いられているが、NSAIDsにより、胃潰瘍あるいは十二指腸潰瘍が引き起こされることがある。特に関節リウマチや変形性関節症などの治療においては著しくQOLが低下するため、NSAIDsの投与を中止することが困難な場合がある。そのため、潰瘍の発症を抑制しながら、NSAIDsの投与を継続することが重要と考えられている。

一方、ランソゾール、オメプラゾールなどのベンズイミダゾール系化合物のPPIは、強力な胃酸分泌抑制作用や胃粘膜防御作用などを有していることから消化性潰瘍治療剤などとして、広く使用されている。特にランソゾール製剤は、近年、日本でも「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制」および「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制」の効能が承認され、アスピリン投薬に起因する胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制の臨床上の効果は実証されている。

特許文献1には、(a) 酸に不安定な少なくとも一つのプロトンポンプ阻

害剤の治療上有効量；（b）胃液のpHを、少なくともいくつかのプロトンポンプ阻害剤の胃液内での酸分解を防ぐpHまで上昇させるために十分な量の少なくとも一つの緩衝剤；および（c）少なくとも一つの非ステロイド性抗炎症薬の治療上有効量、を含む薬学的組成物が開示されている。

特許文献2には、酸感受性プロトンポンプ阻害剤を少なくとも1種の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）および所望により医薬的に許容される賦形剤とともに含有する経口投与用医薬剤形が開示されている。

特許文献3には、患者への経口投与に適する単位剤形の薬剤組成物であって、（a）1種または複数の前記単位剤形の投与後に、前記患者の胃内pHを少なくとも3.5に上昇させるのに有効な量で存在する酸抑制薬、および（b）1種または複数の前記単位剤形の投与後に、前記患者の痛みまたは炎症を軽減または除去するのに有効な量の非ステロイド性抗炎症薬を含み、前記単位剤形が、前記酸抑制薬の後に前記NSAIDを協調的に放出することを特徴とする薬剤組成物が開示されている。

さらに、ランソプラゾールなどのPPIやアスピリンは、単剤としてすでに市販されているが、PPIとアセチルサリチル酸をともに含有する口腔内崩壊錠（積層錠の合剤）は、知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2005/076987号パンフレット

特許文献2：国際公開第97/25064号パンフレット

特許文献3：国際公開第2002/098352号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] PPIとアセチルサリチル酸の両者を活性成分として含む製剤（合剤）を提供することは临床上の有用性が極めて高い。しかし、複数の活性成分を含む製剤の実用化は、単一の活性成分からなる製剤に比べると容易ではない。

例えば、製剤からの活性成分の溶出速度は、投与後の経時的薬効プロファイルに影響しうることから、製剤の実用化においては、活性成分の溶出速度が最適となるよう製剤組成を調節する必要がある。しかし、合剤の場合には、各活性成分について溶出速度を最適化する必要があり、製剤学的な困難性が高い。また、合剤に含まれる複数の活性成分が互いに作用することによる悪影響（経時的な活性成分の分解や活性低下などの保存または化学安定性の低下、経時的な活性成分溶出パターンの変化などの溶出安定性の低下など）を抑制する必要もある。

さらに、人口の高齢化・生活環境の変化に伴い、錠剤の特徴である取り扱いの便利さを保ちつつも、容易に服用することができ、また水なしで手軽に何時、何処でも随時服用することのできる口腔内崩壊錠の開発が要望されている。

本発明者らは鋭意検討した結果、（１）プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層および（２）アセチルサリチル酸含有層を有する積層の口腔内崩壊錠は、活性成分の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに発現することを見出し、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段

[0005] すなわち、本発明は、

〔１〕（１）プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層および（２）アセチルサリチル酸含有層を有する積層の口腔内崩壊錠、

〔２〕腸溶性細粒含有層において、腸溶性細粒以外の部分に制酸剤を含有する前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔３〕制酸剤が、金属酸化物、金属水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩およびアルミニウムグリシネートからなる群から選ばれる少なくとも１種の成分である前記〔２〕記載の口腔内崩壊錠、

〔４〕金属酸化物が、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも１種である前記〔３〕記載の口腔内崩壊錠、

〔５〕金属水酸化物が、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも１種である前記〔３〕記載の口腔内崩壊錠、

〔６〕アルカリ土類金属の炭酸塩が、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムである前記〔３〕記載の口腔内崩壊錠、

〔７〕制酸剤が、炭酸マグネシウムおよびアルミニウムグリシネートの混合物である前記〔２〕記載の口腔内崩壊錠、

〔８〕制酸剤の含有量が約１０ｍｇ～約１００ｍｇである前記〔２〕記載の口腔内崩壊錠、

〔９〕プロトンポンプ阻害薬が、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールまたはその光学活性体あるいはその塩である前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１０〕アセチルサリチル酸の含有量が１錠あたり約７０ｍｇ～約１２０ｍｇである前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１１〕アセチルサリチル酸含有層にカルボキシメチルセルロースを含有する前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１２〕プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層において、腸溶性細粒以外の部分にクロスポビドンおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる少なくとも１種の崩壊剤を含有する前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１３〕アセチルサリチル酸含有層に滑沢剤を含有する前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１４〕滑沢剤が硬化油である前記〔１３〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１５〕二層錠である前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１６〕（１）プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層と（２）アセチルサリチル酸含有層との間に中間層を有する前記〔１〕記載の口腔内

崩壊錠、

〔１７〕アセチルサリチル酸が腸溶被覆されていない前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１８〕錠剤重量が約３００ｍｇ～約８００ｍｇであり、（１）プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層と（２）アセチルサリチル酸含有層との重量比が約１０：１～約１：１０である前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔１９〕打錠面に曲面がある前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、

〔２０〕口腔内崩壊時間が約６０秒以内である前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠、および

〔２１〕錠剤の硬度が、約２０～約１００Ｎである前記〔１〕記載の口腔内崩壊錠を提供する。

発明の効果

[0006] 本発明の口腔内崩壊錠は、強力な酸分泌抑制作用を有するＰＰＩと、脳血管、循環器領域の疾患の予防・治療剤、例えば、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞における血栓・塞栓形成の抑制剤；虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）、脳梗塞）の予防・治療剤；冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）あるいは経皮経管冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）施行後における血栓・塞栓形成の抑制剤；あるいは川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）の予防・治療剤として有用なアセチルサリチル酸を含んでいるので、アスピリン投薬を継続しつつ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療または発症の抑制を目的として、本願発明の口腔内崩壊錠を投薬することができる。

また、アセチルサリチル酸は、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）の一種として、主に疼痛、発熱、炎症の治療にも用いることができるので、ＮＳＡＩＤｓ投与を継続しつつ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療または発症の抑制を目的として、本願発明の口腔内崩壊錠を投薬することもできる。

本発明の口腔内崩壊錠は、活性成分の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに発現する。

本発明の口腔内崩壊錠は、取り扱いの便利さを保ちつつも、容易に服用することができ、また水なしで手軽に何時、何処でも随時服用することができる。

[0007] (発明の詳細な説明)

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明の固形製剤は、(1) プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層および(2) アセチルサリチル酸含有層を組み合わせたり、特に積層の口腔内崩壊錠であることを特徴とする。

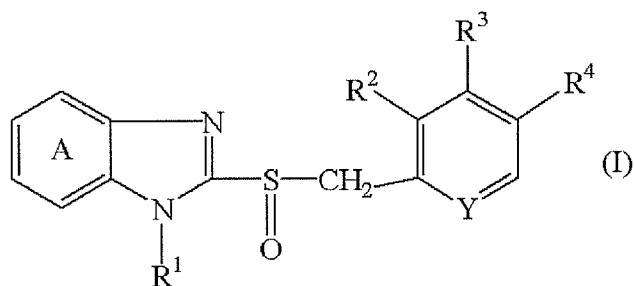
[0008] (1) 「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」

(1) - 1 : PPIについて

PPIとしては、例えば、以下の式(I)で表される化合物〔以下、単に化合物(I)と称することがある〕が好ましい。

[0009] 化合物(I)としては、式(I)：

[0010] [化1]



[0011] [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R²、R³およびR⁴は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはその塩が挙げられる。

[0012] 上記化合物(I)中、環Aで示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してい

てもよいアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、5ないし10員複素環基などが挙げられ、これらの置換基はベンゼン環に1ないし3個程度置換していてもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。これらの置換基のうち、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子などが挙げられる。なかでもフッ素原子が好ましい。

「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基など）が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、カルバモイル基などで例示でき、これらの置換基の数は1ないし3個程度であってもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「アルコキシ基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシなど）などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様のものが例示でき、置換基の置換数も同様である。

「アリール基」としては、例えば、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルなど）などが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、 C_{6-14} アリールオキシ基（例え

ば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど）などが挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルなどが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなど）などが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」としては、 $N-C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基など）、 N, N -ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、 N, N -ジメチルカルバモイル、 N, N -ジエチルカルバモイルなど）などが挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルなど）が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルなど）が挙げられる。

「アシルオキシ基」としては、例えば、アルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、アルキルカルバモイルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシなどが挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」としては、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど）などが挙げられる。

「アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ-

カルボニルオキシ基（例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）などが挙げられる。

「アルキルカルバモイルオキシ基」としては、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）などが挙げられる。

「アルキルスルフィニルオキシ基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルフィニルオキシ基（例えば、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシなど）が挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシなど）が挙げられる。

「5ないし10員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば、1～3個）を含む5ないし10員（好ましくは、5または6員）複素環基が挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル基、2-、3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基、1-、2-または3-ピロリル基、2-、3-、4-、5-または8-キノリル基、1-、3-、4-または5-イソキノリル基、1-、2-または3-インドリル基などが挙げられる。このうち好ましくは、1-、2-または3-ピロリル基などの5または6員複素環基である。

好ましくは、環Aは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環である。

[0013] R^1 で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル

基」としては、例えば、 C_{7-16} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチルなどの C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基など）などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示でき、置換基の数は1ないし4個程度である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R^1 で示される「アシル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシル基」が挙げられる。

R^1 で示される「アシルオキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシルオキシ基」が挙げられる。

好ましい R^1 は、水素原子である。

[0014] R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」が挙げられる。

R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルコキシ基」が挙げられる。

R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有してもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）、モノー C_{6-14} アリールアミノ基（例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなど）、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ジー C_{6-14} アリールアミノ基（例えば、ジフェニルアミノなど）などが挙げられる。

好ましい R^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基である。さらに好ましい R^2 は C_{1-3} アルキル基または C_{1-3} アルコキシ基である。

好ましい R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である。さらに好ましい R^3

はハロゲン化されているかまたはC₁₋₃アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ基である。

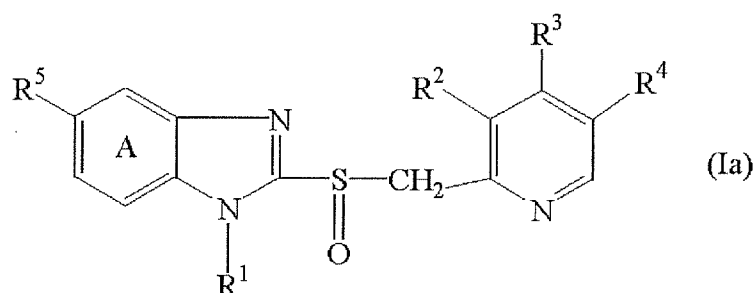
好ましいR⁴は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基である。さらに好ましいR⁴は水素原子またはC₁₋₃アルキル基（特に水素原子）である。

好ましいYは、窒素原子である。

[0015] 好ましい式（I）の化合物は、環Aが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれた置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R¹が水素原子であり、R²がC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基であり、R³が水素原子、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁴が水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり、Yが窒素原子である化合物である。

[0016] 化合物（I）のなかでも、式（Ia）：

[0017] [化2]



[0018] [式中、R¹は水素原子、R²はC₁₋₃アルキル基またはC₁₋₃アルコキシ基、R³はハロゲン化されているかまたはC₁₋₃アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ基、R⁴は水素原子またはC₁₋₃アルキル基、R⁵は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシ基またはピロリル基（例えば、1-、2-または3-ピロリル基）を示す] で表される化合物である。

式（Ia）において、R¹が水素原子、R²がC₁₋₃アルキル基、R³がハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシ基、R⁴が水素原子、R⁵が水素原子

またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

[0019] 化合物(1)の具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[[[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール(オメプラゾール)、2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(ラベプラゾール)・ナトリウム塩、5-ジフルオロメトキシ-2-[[[(3, 4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(パントプラゾール)など。

これらの化合物のうち、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(ランソプラゾール)が好ましい。

[0020] 化合物(1)はラセミ体であってもよいし、R-体、S-体などの光学活性体であってもよい。例えば、化合物(1)は、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールなどの光学活性体であってもよく、また当該光学活性体は好ましい。

[0021] 化合物(1)またはその光学活性体の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、化合物(1)またはその光学活性体の無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アルキルアミン(トリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、複素環式アミン(ピリジン、ピコリン

など)、アルカノールアミン(エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど)、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

これらの塩のうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。とりわけナトリウム塩が好ましい。

化合物(1)は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開昭61-50978号公報、米国特許4,628,098号明細書、特開平10-195068号公報、国際公開第98/21201号パンフレットなどに記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。

化合物(1)の光学活性体は、光学分割法(分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など)、不斉酸化などの方法で得ることができる。例えば、ランソプラゾール R 体の場合は、国際公開第00/78745号パンフレット、国際公開第01/83473号パンフレット、国際公開第01/87874号パンフレットおよび国際公開第02/44167号パンフレット記載の方法に従って製造することもできる。

[0022] 本発明で用いる P P I としては、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールのような抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物およびそれらの光学活性体ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選ばれるものが好ましい。

[0023] (1) - 2 : 「 P P I を含有する腸溶性細粒」について

「 P P I を含有する腸溶性細粒」とは、 P P I を含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径が約 400 μ m 以下である細粒を意味する。

「被覆」とは、被覆される対象(例、核)の表面全体を被覆する場合に限らず、部分的に被覆する場合、あるいは吸着または吸収されている場合も含む意味に用いる。「平均粒径」とは、特に断りのない限り、体積基準メ

ジアン径（メジアン径：累積分布50%相当粒子径）を示す。その測定方法としては、例えば、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、レーザー回折式粒度分布測定装置HEROS RODOS（Sympatec社（ドイツ）製）を用いる方法が挙げられる。

[0024] 「PPIを含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径が約400 μ m以下である細粒」は、口中でのザラツキ感や違和感を感じさせないために、その平均粒径は約400 μ m以下である。好ましい平均粒径は、300～400 μ mである。

該「細粒」の平均粒子径ではなく、最大の粒子の大きさを規定する場合には、粒径が実質的に425 μ m以下、好ましくは、実質的に400 μ m以下である。好ましい範囲は、粒径が実質的に300～425 μ m、さらに好ましくは、実質的に300～400 μ mである。

「粒径が実質的に425 μ m以下である」および「粒径が実質的に400 μ m以下である」の「実質的に」の意味は、不可避免的に混入する粒子である限り、それぞれ前記範囲を外れる粒子径の粒子を少量（約5重量%以下）含んでいても良いことを意味する。

本発明において、「PPIを含有する組成物」（腸溶性被覆層で被覆する前の組成物）中のPPIの含有量は、例えば、約5重量%以上、好ましくは、約10～50重量%、さらに好ましくは、約15～50重量%、特に好ましくは、約20～約50重量%が好ましい。

製剤全体中のPPIの含有量は、例えば、約1重量%以上、好ましくは、約1.5重量%以上、10.0重量%以下、さらに好ましくは、約2.0重量%以上、8.0重量%以下が好ましい。

[0025] 上記「組成物」中、該生理活性物質（PPI）を製剤中で安定化するために塩基性無機塩を配合させることが好ましい。

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくは、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ま

しくは、マグネシウムの塩基性無機塩である。

該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。

該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ および水酸化アルミナ・マグネシウム $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ 、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。

該「塩基性無機塩」としてより好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

これらのマグネシウムおよびカルシウム等の塩基性無機塩は、その1%水溶液または懸濁液のpHが塩基性（pH7以上）を示すものであればよい。

該塩基性無機塩（好ましくは、マグネシウム、カルシウムの塩基性無機塩）は、1種または2種以上を組み合わせさせて配合させてもよく、その配合量は塩基性無機塩の種類により適宜選択すればよい。配合量として例えば、PP1に対し、約0.3～200重量%、好ましくは、約1～100重量%、さらに好ましくは、約10～50重量%、最も好ましくは、約20～40重量%配合させるとよい。

[0026] 該「組成物」は、水溶性高分子、後述の一般製剤の製造に用いられる結合剤、滑沢剤、賦形剤などを含有していてもよい。添加量は一般製剤の製造に用いられる量である。

「水溶性高分子」としては、エタノール可溶性水溶性高分子〔例えば、ヒ

ドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと記載することがある）などのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなど）、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと記載することがある）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガムなど〕などが挙げられる。

水溶性高分子を使用する場合、エタノール可溶性の水溶性高分子とエタノール不溶性の水溶性高分子とを併用したり、粘度の異なる水溶性高分子を組み合わせて使用することにより、薬物（PPI）の溶出性をコントロールできる。

[0027] 本発明において、好ましい水溶性高分子としては、HPC、HPMC、メチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルアルコール、より好ましくは、HPC、HPMCなどのセルロース誘導体が挙げられる。

該HPCは、ヒドロキシプロポキシ基を、例えば、約53.4～77.5重量%、好ましくは、約60～70重量%程度含有する。HPCの20℃における2重量%水溶液の粘度は、通常、約1～150000cps（センチポアズ）程度である。このようなHPCとしては、日局ヒドロキシプロピルセルロースなどが使用される（以下、HPCの粘度はいずれも20℃における2重量%水溶液の値である）。

該HPMCは、メトキシ基とヒドロキシプロポキシ基が結合した混合エーテルである。HPMCのメトキシ基の含有量は、例えば、約19～30重量%、ヒドロキシプロポキシ基の含有量は、例えば、約4～12重量%程度である。HPMCの20℃における2重量%水溶液の粘度は、通常、約1～40000センチストークス程度である。このようなHPMCとしては、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906および日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910などが使用される。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは一種又は二種以上混合して使用できる。

HPCおよび／またはHPMCなどの水溶性高分子の含量は、PPIを含有する組成物中のそのPPIの溶出性をコントロールでき、また高い含有量の生理活性物質を保持させるため、通常、約0.1～50重量%、好ましくは、約1～30重量%である。

[0028] 上記「PPIを含有する組成物」を被覆する「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（以下、HP-55と記載する）、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット（Eudragit）L30D-55（商品名；エボニック社製）、コリコートMAE30DP（商品名；BASF社製）、ポリキッドPA30（商品名；三洋化成社製）など〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックなどの水系腸溶性高分子基剤；メタクリレート共重合体〔例えば、オイドラギットNE30D（商品名）、オイドラギットRL30D（商品名）、オイドラギットRS30D（商品名）など〕などの徐放性基剤；水溶性高分子；クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油などの可塑剤等が用いられる。これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。

水系腸溶性高分子基剤として好ましくは、メタクリル酸共重合体（methacrylic acid copolymer）である。

徐放性基剤として好ましくは、メタクリレート共重合体（methacrylate copolymer）、特にエチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体である。

徐放性基剤の使用量は、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して約5～30重量%、好ましくは、約5～15重量%である。可塑剤の好ましい使用量は、水系腸溶性高分子基剤100重量%に対して5～30重量%である。

[0029] 前記「PPIを含有する組成物」は、公知の造粒法により製造することができる。

「造粒法」としては、転動造粒法（例、遠心転動造粒法）、流動造粒法（例、転動流動層造粒、流動造粒等）、攪拌造粒法などが挙げられる。このうち、流動造粒法が好ましい。特に好ましくは、転動流動層造粒法である。

該転動造粒法の実例としては、例えば、フロイント社製の「CF装置」などを用いる方法が挙げられる。該転動流動層造粒法の実例としては、例えば、「スパイラフロー」、パウレック社製の「マルチプレックス」、不二パウダル社製の「ニューマルメ」などを用いる方法が挙げられる。混合液の噴霧方法は造粒装置の種類に応じて適当に選択でき、例えば、トッププレー方式、ボトムスプレー方式、タンジェンシャルスプレー方式などのいずれであってもよい。このうち、タンジェンシャルスプレー方式が好ましい。

[0030] 「PPIを含有する組成物」は、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核に、PPIを被覆して製造される。

例えば、特開平5-092918号公報に記載の製造法（コーティング方法）などに記載の、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核に、酸に不安定な生理活性物質と、必要に応じ、塩基性無機塩、結合剤、滑沢剤、賦形剤、水溶性高分子など（以下、被覆層と略記することもある）とを被覆する方法が挙げられる。例えば、核に、酸に不安定な生理活性物質および塩基性無機塩を被覆し、結合剤、滑沢剤、賦形剤、水溶性高分子などを被覆する方法が挙げられる。

[0031] 該「核」の平均粒子径は、約 $250\mu\text{m}$ 以下であればよく、約 $50\sim 250\mu\text{m}$ 、好ましくは、約 $100\sim 250\mu\text{m}$ 、より好ましくは、約 $100\sim 200\mu\text{m}$ である。このような平均粒子径を有する核としては、50号（ $300\mu\text{m}$ ）の篩を全通し、60号（ $250\mu\text{m}$ ）の篩に残留する粒子が全体の約 $5\text{w/w}\%$ 以下であり、かつ282号（ $53\mu\text{m}$ ）の篩を通過する粒子が全体の約 $10\text{w/w}\%$ 以下であるような粒子が含まれる。「核」の比容は約 5ml/g 以下、好ましくは、約 3ml/g 以下である。

該「核」としては、例えば、（1）結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品、（2）結晶セルロースの約 $150\sim 250\mu\text{m}$ の球形造粒品（旭化成（

株)製、アビセルSP)、(3)乳糖(9部)と α デンプン(1部)による約50~250 μ mの攪拌造粒品、(4)特開昭61-213201号公報に記載の微結晶セルロース球形顆粒を分級した約250 μ m以下の微粒、(5)スプレーチリングや溶融造粒により球状に形成されたワックス類などの加工品、(6)オイル成分のゼラチンビーズ品などの加工品、(7)ケイ酸カルシウム、(8)デンプン、(9)キチン、セルロースおよびキトサンなどの多孔性粒子、(10)グラニュー糖、結晶乳糖、結晶セルロースまたは塩化ナトリウムなどのバルク品およびそれらの製剤加工品などが挙げられる。さらに、これらの核を、自体公知の粉碎方法あるいは造粒方法により製造し、篩過して所望の粒子径の粒子を調製してもよい。

[0032] 該「結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品」としては、例えば、(i)結晶セルロース(3部)と乳糖(7部)とによる約100~200 μ mの球形造粒品(例、ノンパレル105(70-140)(粒子径100~200 μ m)、フロイント社製)、(ii)結晶セルロース(3部)と乳糖(7部)とによる約150~250 μ mの球形造粒品(例、ノンパレルNP-7:3、フロイント社製)、(iii)結晶セルロース(4.5部)と乳糖(5.5部)とによる約100~200 μ mの球形造粒品(例、ノンパレル105T(70-140)(粒子径100~200 μ m)、フロイント社製)など、(iv)結晶セルロース(5部)と乳糖(5部)とによる約150~250 μ mの球形造粒品(例、ノンパレルNP-5:5、フロイント社製)などが挙げられる。

適度の強度を保ちつつ溶解性にも優れた製剤を製造するためには、該「核」として、好ましくは、結晶セルロースと乳糖による球形造粒品、より好ましくは、結晶セルロースと乳糖による球形造粒品で乳糖を50重量%以上含有するものが挙げられる。結晶セルロースを40~50重量%および乳糖を50~60重量%含有するものが好ましい。

本発明に用いられる核としては、結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品が好ましく、さらに好ましくは、結晶セルロース(4.5部)と乳糖(5.

5部) とによる約100～200 μ mの球形造粒品である。

該「核」は、PPIを含んでいてもよいが、該PPIを含む被覆層により、PPIの放出性をコントロールできるので、核はPPIを含んでいなくてもよい。

該「核」は、細粒状であってもよく、被覆のバラツキを小さくするためには、できる限り均一な球状であることが好ましい。

[0033] 該「核」に対する「被覆層」の割合は、生理活性物質の溶出性および組成物の粒度を制御できる範囲で選択でき、例えば、核100重量部に対して、通常、約50～400重量部程度である。

「被覆層」は複数の層で形成されていてもよく、複数の被覆層の少なくとも1つの層がPPIを含有していればよい。複数の被覆層を構成する、活性成分を有しない被覆層や下掛け用の被覆層、腸溶性被覆層など種々の被覆層の組み合わせは適宜選択されうる。

核を被覆する場合、例えば、PPIおよび水溶性高分子を混合液として使用する。該混合液は、溶液でも分散液であってもよく、水またはエタノールなどの有機溶媒、またはこれらの混液を用いて調製できる。

混合液中の水溶性高分子の濃度は、核に対するPPIの結合力を保持させるとともに、作業性を低下させない程度に混合液の粘度を維持させるため、PPIおよび添加剤の割合により異なるが、通常、約0.1～50重量%、好ましくは、約0.5～10重量%程度である。

[0034] 被覆層が複数の層で形成される場合、水溶性高分子の配合割合や粘度のグレードを選定したり、PPIや他の添加剤の割合が変化した混合液を用いて順次被覆し、各層のPPI濃度を連続的にまたは段階的に変動させてもよい。その場合、被覆層全体が水溶性高分子を約0.1～50重量%含む限り、約0.1～50重量%の配合割合を外れた混合液で被覆してもよい。さらには、公知の方法により不活性な被膜を形成し、PPIを含む各層の間を遮断するよう複数からなる被覆層としてもよい。

上記被覆物を乾燥した後、篩により粒度の揃った組成物が得られる。組成

物の形状は、通常、核に対応しているので、略球形の組成物を得ることもできる。篩としては、例えば、50号(300 μ m)の丸篩が使用でき、この50号の丸篩を通過するものを選別することにより、組成物が得られる。

[0035] 「PPIを含有する腸溶性細粒」は、上記と同様の造粒法に従い、PPIの保護あるいは腸溶性の付与を目的として、PPIを含有する組成物を腸溶性被覆層で被覆して製造される。必要に応じてさらに、水溶性糖アルコール(好ましくは、マニトール)で被覆されてもよい。水溶性糖アルコールで被覆した場合、細粒を含有する口腔内崩壊錠の強度が向上する。

腸溶性被覆層としては、PPIを含有する組成物の表面全体を、約20～70 μ m、好ましくは、約30～50 μ mの厚みで覆う層であることが好ましい。従って、該組成物の粒径が小さければ小さいほど、腸溶性被覆層が細粒全体に占める重量%が大きくなる。「PPIを含有する腸溶性細粒」における腸溶性被覆層は細粒全体の約30～70重量%、好ましくは、約50～70重量%である。

腸溶性被覆層は、複数の層(例、2～3層)で形成されていてもよい。例えば、組成物に、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層を被覆し、クエン酸トリエチルを含有する腸溶性被覆層を被覆し、さらに、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層を被覆する方法等が挙げられる。

[0036] (1) - 3: 「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」について
本発明の積層の口腔内崩壊錠における「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」は、1) PPIを含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された、平均粒径約400 μ m以下である細粒および2) 添加剤を含有する。該添加剤は、腸溶性細粒以外の部分に含有する成分である。

「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」における「PPIを含有する腸溶性細粒」の配合量は、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」100重量部に対して約20～約80重量部、好ましくは、約30～約70重量部である。
「添加剤」としては、例えば、制酸剤、水溶性糖アルコール、結晶セルロ

ース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどから選ばれる１種以上が用いられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤なども用いられる。

本発明の口腔内崩壊錠としては、腸溶性細粒以外の部分に制酸剤を含有するのが望ましい。

上記制酸剤としては、金属酸化物、金属水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩およびアルミニウムグリシネートからなる群から選ばれる少なくとも１種（好ましくは、１～１５種、より好ましくは、１～１０種）の成分が好ましい。

上記金属酸化物としては、医薬用の酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム（ $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）、乾燥水酸化アルミニウムゲル（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）からなる群から選ばれる少なくとも１種（好ましくは、１～３種）を用いることが好ましい。

なかでも、酸化マグネシウムがより好ましい。酸化マグネシウムとしては、医療用として使用可能なもので、酸反応性に優れ、中和力のあるものが好適である。このような酸化マグネシウムとしては、通常の製造法で得られるものや市販品が使用できるが、低温で焼成されたいわゆる軽焼マグネシアが好ましい。約５００～約１０００℃の温度で焼成されたものが一般に好ましく、とりわけ中和力の点から、約６００～約９００℃で焼成したもの、最も好ましくは、８００℃程度で焼成されたものがよい。このような酸化マグネシウムのなかでも、ＢＥＴ比表面積が一般に１０～５０ m^2/g 、好ましくは、２０～５０ m^2/g であるものが最も好ましい。

ここで、ＢＥＴ比表面積とは、チッソガス吸着法により測定する比表面積であり、一定の量の酸化マグネシウムの表面およびチッソガスが入っていく範囲内の細孔をも含めて、チッソガスの吸着した量により比表面積を測定する。

酸化マグネシウムとしては、例えば、市販されている重質酸化マグネシウ

ム（協和化学工業（株）製）、重質酸化マグネシウム（富田製薬（株）製）、重質 3 O 酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）、軽質酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）などが挙げられる。とりわけ重質 3 O 酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）などが好ましい。

[0037] 金属水酸化物としては、例えば、医薬用の水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト ($\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムとの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムとの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムとの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも 1 種（好ましくは、1～3 種）を用いることが好ましい。これらのうちとりわけ水酸化マグネシウムが、製剤の崩壊性、PPI の溶出性の点などで好ましい。

[0038] 上記アルカリ土類金属の炭酸塩としては、医薬用の炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。特に、炭酸マグネシウムが好ましい。

[0039] 上記金属酸化物、金属水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩およびアルミニウムグリシネートは単独でも、2 種類以上（好ましくは、2～3 種）を組み合わせても良い。

制酸剤としては、アルカリ土類金属の炭酸塩およびアルミニウムグリシネートの混合物が好ましく、特に、炭酸マグネシウムおよびアルミニウムグリシネートの混合物が好ましい。

なお、金属酸化物、金属水酸化物の中には、製造時に製剤機器の表面を研磨して錠剤の表面を全体的または部分的に黒くしたり、黒い点や線、面となったり、製錠時の杵に付着したりするものがある。これらの物性は、製造性を著しく損なうものであるため、研磨性、杵付着性を有する金属酸化物、金属水酸化物を選択する場合、このような特性を持たない金属酸化物と金属水酸化物との組み合わせとして用いるか、あるいは、医薬品として使用可能な添加剤（例えば、後述の賦形剤、結合剤、崩壊剤など）と共に湿式または乾式造粒を行うことにより、研磨作用や杵付着性を抑制することができる。

また、制酸剤は、あらかじめ添加剤（例えば、後述の賦形剤、結合剤など）と共に湿式または乾式造粒を行うことにより、アスピリンとの接触を極力減らすことによりアスピリンの安定化に寄与することができる。

[0040] 上記制酸剤の含有量は、個々の制酸剤の胃酸中和能力にもよるが、本発明の口腔内崩壊錠中で、0 mg～約200 mg、好ましくは、約10 mg～約100 mgである。

また制酸剤は、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」における「PPIを含有する腸溶性細粒」以外の成分100重量部に対して通常、0～50重量部、好ましくは、10～40重量部配合される。

[0041] 前記「水溶性糖アルコール」は、糖アルコール1 gを水に加え、20℃において5分ごとに強く30秒間振り混ぜて約30分以内に溶かす際に、必要な水の量が30 ml未満である糖アルコールを意味する。

該「水溶性糖アルコール」としては、例えば、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールなどが挙げられ、これらは、その2種以上（好ましくは、2～3種）を適宜の割合で混合して用いてもよい。

該「水溶性糖アルコール」は、好ましくは、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、さらに好ましくは、マンニトール、エリスリトール、特に好ましくは、マンニトールが挙げられる。エリスリトールとしては、通常ぶどう糖を原料として酵母等による発酵により生産され、粒度が50メッシュ以下のものが用いられる。該エリスリトールは、市販品〔日研化学（株）等〕として入手することができる。

該「水溶性糖アルコール」は、十分な製剤強度および十分な口腔内崩壊性を得るために、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」における「PPIを含有する腸溶性細粒」以外の成分100重量部に対して通常、約5～97重量部、好ましくは、約10～90重量部用いられる。

[0042] 前記「結晶セルロース」としては、 α -セルロースを部分的に解重合して精製したものであればよい。また、微結晶セルロースと呼ばれているものも

含まれる。該結晶セルロースとして具体的には例えば、セオラスKG801、アビセルPH101、アビセルPH102、アビセルPH301、アビセルPH302、アビセルRC-591（結晶セルロース・カルメロースナトリウム）等が挙げられる。好ましくは、高成形アビセルと呼ばれているセオラスKG801が挙げられる。これら結晶セルロースは単独に使用してもよいが、2種以上（好ましくは、2～3種）併用することもできる。これら結晶セルロースは市販品〔旭化成（株）製〕として入手することができる。

該結晶セルロースは、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」における「PPIを含有する腸溶性細粒」以外の成分100重量部に対して約3～50重量部、好ましくは、約5～40重量部、最も好ましくは、約5～20重量部程度配合すればよい。

[0043] 前記「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」とは、ヒドロキシプロピルセルロースにおけるヒドロキシプロポキシル基含量（以下、HPC基含量と略記することもある）が約5.0～9.9重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、なかでも、約5.0～7.0重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび約7.0～9.9重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を意味する。

HPC基含量が約7.0～9.9%である該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば、LH-22、LH-32およびこれらの混合物などが挙げられ、これらは市販品〔信越化学（株）〕として入手できる。また、自体公知の方法、例えば、以下に述べる特公昭57-53100号公報に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することもできる。

HPC基含量が約5.0～7.0%である該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば、LH-23、LH-33およびこれらの混合物などが挙げられ、これらは自体公知の方法、例えば、特公昭57-53100号公報に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

「ヒドロキシプロポキシル基含量が5.0～7.0重量%の低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロース」の粒子径は、例えば、平均粒子径として、約5～60 μm 、好ましくは、約10～40 μm である。

このような範囲のうち、粒子径の比較的大きいL-HPC（例えば、平均粒子径が約26～40 μm のL-HPC）を用いれば、崩壊性の優れた製剤を製造することができる。一方、粒子径の比較的小さいL-HPC（例えば、平均粒子径が約10～25 μm のL-HPC）を用いれば、製剤強度の優れた製剤を製造することができる。

従って、L-HPCの粒子径は、目的とする製剤の特性に応じて適宜選択することができる。

HPC基含量が5.0～7.0重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、HPC基含量が7.0～9.9%の該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、十分な口腔内崩壊性および十分な製剤強度を得るために、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」における「PPIを含有する腸溶性細粒」以外の成分100重量部に対して通常、0～約50重量部、好ましくは、0～約40重量部、さらに好ましくは、0～約20重量部用いられる。

[0044] 前記「結合剤」としては、例えば、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、結晶セルロース、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。該結合剤として結晶セルロースを用いる場合、優れた口腔内崩壊性を保持したままで、製剤強度のさらに大きい固形製剤を得ることができる。

前記「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

前記「発泡剤」としては、例えば、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）および炭酸アンモニウムなどが挙げられる。

前記「人口甘味料」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチル

リチンニカリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

前記「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリーなどが挙げられる。

前記「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、硬化油などが挙げられる。

前記「着色剤」としては、例えば、食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素；食用レーキ色素、ベンガラなどが挙げられる。

前記「安定化剤」としては、前述の塩基性無機塩などが挙げられる。

前記「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタンなどが挙げられる。

[0045] 前記「崩壊剤」としては、製剤分野で慣用される崩壊剤を用いることができ、例えば、(1) クロスポビドン（例、クロスポビドンCLF）、(2) クロスカルメロースナトリウム（FMC-旭化成）、カルメロースカルシウム（五徳薬品）などスーパー崩壊剤と称される崩壊剤、(3) カルボキシメチルスターチナトリウム（例、松谷化学（株）製）、(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、信越化学（株）製）、(5) コーンスターチ、(6) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（例、ノイシリンUFL2）等が挙げられる。特に好ましい崩壊剤は、例えば、クロスポビドンおよび／またはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムである。

該「クロスポビドン」としては、ポリビニルポリピロリドン（PVPP）、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エテニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL（BASF社製）、ポリプラスドンXL（ISP社製）、ポリプラスドンXL-10（ISP社製）、ポリプラスドンINF-10（ISP社製）などであ

る。通常分子量は1,000,000を超えている。

これら崩壊剤は、単独使用のほかに、二種以上併用することもできる。例えば、クロスポビドン単独、あるいはクロスポビドンと他の崩壊剤との併用が挙げられる。

このような崩壊剤は、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」における「PPIを含有する腸溶性細粒」以外の成分100重量部に対して通常、約3～約20重量部、好ましくは、約5～約18重量部用いられる。

本発明における「PPIを含有する腸溶性細粒」は、隠蔽剤として、例えば、酸化チタン等を含有していてもよい。

[0046] 本願発明における「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」の好ましい態様としては、1) PPIを含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された細粒（好ましくは、平均粒径約400 μ m以下である細粒）、2) 該腸溶性細粒以外の部分に制酸剤および3) 前記添加剤を含有する層である。

特に、1) PPIを含有する組成物が腸溶性被覆層で被覆された細粒（好ましくは、平均粒径約400 μ m以下である細粒）、2) 該腸溶性細粒以外の部分に制酸剤および添加剤(i)を含有する造粒物、および3) さらに該腸溶性細粒および該造粒物以外の部分に添加剤(ii)を含有する層である。

添加物(i)および(ii)は、前述の水溶性糖アルコール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤などから適宜選択される。

中でも、添加物(i)としては、マンニトールなどの水溶性糖アルコール；結晶セルロースなどの賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤が好ましい。

添加物(ii)としては、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどの崩壊剤；結晶セルロースなどの賦形剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤などが好ましい。

[0047] (2) 「アセチルサリチル酸含有層」

本発明の積層の口腔内崩壊錠における「アセチルサリチル酸含有層」は、
1) アセチルサリチル酸および2) 添加剤を含有する。

アセチルサリチル酸の含有量は、1錠あたり約70～約400mgである。
1錠あたりのアセチルサリチル酸の含有量は、非ステロイド性抗炎症薬（
NSAIDs）として、主に疼痛、発熱、炎症の治療を目的とする場合、約
250～約400mg配合される。

一方、脳血管、循環器領域の疾患における血栓・塞栓形成の抑制（抗血小板療法）などを目的とする場合、約70mg～約120mg配合される。

前記「添加剤」としては、前述の水溶性糖アルコール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤などが用いられ、水溶性糖アルコール、酸味料、人口甘味料、滑沢剤、賦形剤などが好ましく用いられる。さらに、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、アルファー化デンプン、ゼラチンなどの崩壊剤や、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸などの流動化剤も用いられる。

前述の成分のうち、水溶性糖アルコールとしては、マンニトール、キシリトール、エリスリトールが挙げられ、マンニトールが特に好ましい。

当該水溶性糖アルコールの配合量は、「アセチルサリチル酸含有層」100重量部に対して約10～約100重量部、好ましくは、約25～約85重量部である。

滑沢剤としては、打錠障害抑制の観点から、硬化油が好ましく用いられる。特に、ステアリン酸マグネシウムなどを滑沢剤として使用する場合、アセチルサリチル酸の安定性が低下したり、打錠障害が発生することがある。

滑沢剤の配合量は、「アセチルサリチル酸含有層」100重量部に対して約0.5～約10重量部、好ましくは、約0.5～約7重量部である。

崩壊剤としては、アセチルサリチル酸の安定性向上の観点から、カルボキ

シメチルセルロース（カルメロース）が好ましく用いられる。

崩壊剤の配合量は、「アセチルサリチル酸含有層」100重量部に対して約1～約20重量部、好ましくは、約5～約15重量部である。

[0048] アセチルサリチル酸と添加剤はそのまま均質に混合してもよいが、アセチルサリチル酸と賦形剤とのプレミックス品（例、アセチルサリチル酸：コーンスターチ＝90：10 乾式造粒品）を用いて他の添加剤とともに均質に混合して用いてもよい。

本発明の口腔内崩壊錠に使用されるアセチルサリチル酸は腸溶被覆されていないことが望ましい。

[0049] （3）積層の口腔内崩壊錠

積層の口腔内崩壊錠の錠剤重量は約300mg～約800mgである。「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」と「アセチルサリチル酸含有層」との重量比は約10：1～約1：10であり、好ましくは、約5：1～約1：5、さらに好ましくは、約3：1～約1：3であることが望ましい。

[0050] 本発明の「口腔内崩壊錠」は、製剤分野における慣用の方法により製造される。

〔製造法1〕

「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」を構築するための組成物は、たとえば、「PPIを含有する腸溶性細粒」と「添加剤」とを自体公知の方法により混合することによって製造することができる（組成物1）。

「アセチルサリチル酸含有層」を構築するための組成物は、アセチルサリチル酸と「添加物」とを自体公知の方法により混合し、そのまま、あるいは所望により自体公知の方法により造粒することによって製造することができる（組成物2）。

組成物1と組成物2とを自体公知の打錠法にしたがって、打錠することによって積層の口腔内崩壊錠を製造することができる。

[0051] 〔製造法2〕

「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」において、「添加剤」に制酸剤を

配合する場合には、１）制酸剤と、２）賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤をいったん混合した後、流動層造粒法、高速攪拌造粒法などの方法により造粒し、所望により乾燥することによって顆粒を製造してもよい（組成物３）。

該組成物３と、「ＰＰＩを含有する腸溶性細粒」と、その他の添加剤（崩壊剤、人口甘味料、賦形剤、滑沢剤など）とを混合することにより「ＰＰＩを含有する腸溶性細粒含有層」を構築するための組成物を製造し、上記組成物２とともに打錠することによって、積層の口腔内崩壊錠を製造することができる。

[0052] 「混合」は、一般に用いられる混合方法、例えば、混合、練合、造粒などにより行われる。該「混合」は、例えば、バーチカルグラニュレーターＶＧ１０（パウレック社製）、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機ＬＡＢ－１、ＦＤ－３Ｓ（パウレック社製）、Ｖ型混合機、タンブラー混合機などの装置を用いて行われる。

[0053] 上記製造法における「造粒法」としては、転動造粒法（例、遠心転動造粒法）、流動造粒法（例、転動流動層造粒、流動造粒等）、攪拌造粒法などが挙げられる。このうち、流動造粒法が好ましい。特に好ましくは、転動流動層造粒法である。

該転動造粒法の実例としては、例えば、フロイント社製の「ＣＦ装置」などを用いる方法が挙げられる。該転動流動層造粒法の実例としては、例えば、「スパイラフロー」、パウレック社製の「マルチプレックス」、不二パウダル社製の「ニューマルメ」などを用いる方法が挙げられる。混合液の噴霧方法は造粒装置の種類に応じて適当に選択でき、例えば、トッププレー方式、ボトムスプレー方式、タンジェンシャルスプレー方式などのいずれであってもよい。このうち、タンジェンシャルスプレー方式が好ましい。

[0054] 「打錠」は、単発錠剤機（菊水製作所製）、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）、ロータリー式積層打錠機（畑鉄工所製）などを用い、 $1 \sim 80 \text{ kN/cm}^2$ 、 $5 \sim 50 \text{ kN/cm}^2$ 、好ましくは、 $15 \sim 40 \text{ kN/cm}^2$ の圧

力で打錠することにより行われる。また、ロータリー式打錠機の場合、通常の回転数、例えば、 $3 \sim 40 \text{ min}^{-1}$ 、好ましくは、 $3 \sim 30 \text{ min}^{-1}$ 、より好ましくは、 $5 \sim 25 \text{ min}^{-1}$ で打錠すればよい。

本発明における口腔内崩壊錠の形態としては、錠剤強度の観点から、打錠面に曲面があることが望ましく、一部に平面を含んでいてもよい。

[0055] 「乾燥」は、例えば、真空乾燥、流動層乾燥など製剤一般の乾燥に用いられる何れの方法によってもよい。好ましくは真空乾燥による乾燥である。

[0056] 本発明の口腔内崩壊錠の打錠方法は、室温下で行ってもよいが、室温を超える温度で打錠してもよい。「室温」とは、通常の錠剤の製造において打錠を行う室内の温度をいい、その温度は通常約 20°C ～約 23°C をいう。すなわち、「室温を超える温度」とは、この温度を超える温度をいい、好ましくは、下限が約 25°C であればよい。該温度は使用する原料粉体や粒体等によって異なるが、通常、好ましくは、約 25°C ～約 50°C である。該温度は、所望する錠剤の品質に応じて変更することができる。

[0057] 本発明の口腔内崩壊錠は、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」と「アセチルサリチル酸含有層」とを有する二層錠とすることが望ましいが、「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」と「アセチルサリチル酸含有層」との間に中間層を有していてもよい。

当該中間層により「PPIを含有する腸溶性細粒含有層」と「アセチルサリチル酸含有層」との直接の接触を遮断することにより、PPIおよびアセチルサリチル酸の安定性をより向上させることができる。

上記中間層用の材料としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、TC-5など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの高分子基材に、ショ糖〔精製白糖（粉碎したもの（粉糖）や粉碎しないもの）など〕、コーンスターチなどの澱粉糖、乳糖、蜂蜜および糖アルコール（D-マンニトール、エリスリトールなど）などの糖類を適宜配合したものなどが挙

げられる。さらに、中間層には、必要により賦形剤（例、隠蔽剤（酸化チタンなど）、静電気防止剤（酸化チタン、タルクなど））などを適宜加えてもよい。

錠剤中における中間層の配合量は、錠剤 1 錠あたり、通常、約 5 重量部～約 50 重量部、好ましくは、約 10～約 45 重量部である。

中間層の形成は常法によって行うことができる。

また、中間層は 1 層のみならず、複数の層（好ましくは、2～3 層）で形成されていてもよい。

[0058] 本発明の「口腔内崩壊錠」は、錠剤の直径を約 5～20 mm、好ましくは、約 7～15 mm、さらに好ましくは、約 8～13 mmにすると、服用の取り扱いが有利となる。

本発明の「口腔内崩壊錠」は、口腔内での速やかな崩壊性あるいは溶解性、および適度な製剤強度を示す。

本発明の口腔内崩壊錠の口腔内崩壊時間（健康な成人男子および女子の口腔内の唾液で口腔内崩壊錠が完全に崩壊するまでの時間）は、約 60 秒以内、通常約 50 秒以内、好ましくは、約 40 秒以内である。

さらに、本発明の口腔内崩壊錠の崩壊時間（局方に記載されている崩壊試験装置を用いて、試験液に水を用い、液温 $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ で、崩壊試験を実施した時の口腔崩壊錠が完全に崩壊するまでの時間）は、約 90 秒以内、好ましくは約 60 秒以内、最も好ましくは、約 50 秒以内である。

また、本発明の口腔内崩壊錠は、製剤工程、流通過程において損傷することのない程度の適度な硬度を有しており、口腔内崩壊錠の強度（錠剤硬度計による測定値）は、通常約 20～約 100 N、さらに好ましくは、約 30～約 90 Nである。

[0059] また、本発明の口腔内崩壊錠は、水なしで、または水とともに服用される。服用方法としては、（1）口に含みそのまま飲み込まず少量の水、または水なしで口腔内の唾液で溶解または崩壊させて服用する方法、または（2）水とともにそのまま飲み込んで服用する方法が挙げられる。また、錠剤を水

で溶解または崩壊させた後、服用してもよい。

[0060] 本発明の口腔内崩壊錠はPPIを含んでいるので、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用などを有している。

ている。

一方、本発明の口腔内崩壊錠は、アセチルサリチル酸を含んでいるので、脳血管、循環器領域の疾患、例えば、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞における血栓・塞栓形成の抑制；虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）の予防・治療；冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制；川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）の予防・治療剤として有用である。したがって、アスピリン投薬を継続しつつ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療または発症の抑制を目的として、本願発明の口腔内崩壊錠を投薬することができる。かかる疾患の予防・治療を目的とする場合、PPIとして1日あたり約10mg～約40mg投薬され、アセチルサリチル酸として1日あたり約70mg～約120mg（の低用量で）投薬される。

また、アセチルサリチル酸は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の一種として、主に疼痛、発熱、炎症の治療にも用いることができる。NSAIDsにより、胃潰瘍あるいは十二指腸潰瘍が引き起こされることがあり、特に関節リウマチや変形性関節症などの治療においては著しくQOLが低下するため、NSAIDsの投与を中止することが困難な場合がある。このような場合、NSAIDs投与を継続しつつ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療または発症の抑制を目的として、本願発明の口腔内崩壊錠を投薬することができる。

このような治療を目的とする場合、PPIとして1日あたり約10mg～約40mg投薬され、アセチルサリチル酸として1日あたり約240mg～約400mg投薬される。

従って、このような本発明の口腔内崩壊錠は、低毒性で安全な、PPIと

アセチルサリチル酸の併用医薬として有用である。

本発明の口腔内崩壊錠は、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、脳血管、循環器領域の疾患における血栓・塞栓形成の抑制、非ステロイド性抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防；などを目的として経口投与できる。

また、上記目的に加え、ヘリコバクター・ピロリ除菌あるいは除菌の補助のために、本発明の口腔内崩壊錠と、ペニシリン系抗生物質（例えば、アモキシシリンなど）およびエリスロマイシン系抗生物質（例えば、クラリスロマイシンなど）とを併用して用いてもよい。

本発明の固形製剤の1日の投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、投与の時期、間隔、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。また、本発明の口腔内崩壊錠は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

実施例

[0061] 以下、参考例、実施例および評価（試験例）に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下、参考例、実施例で使用する製剤添加剤としては、薬局方適合品・医薬品添加物規格適合品を用いた。

[0062] 参考例 1

ラソソプラゾール腸溶性細粒の製造

主薬細粒

ノソパル 105（商品名）39.6kgを転動流動層型コーティング造粒機（パウルツク社製、MP-400）に入れ、予め調製した下記組成の主薬コーティング液を噴霧しコーティングした。さらに予め調製した下記組成の中間層コーティング液を噴霧しコーティングした。コーティング終了後、乾燥を行い、主薬細粒を145.2kg得た。

[主薬コーティング液]

ラソソプラゾール

39.60kg

炭酸マグネシウム	13.20 kg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.60 kg
ヒドロキシプロピルセルロース	13.20 kg
(精製水)	(185 L)

[0063] [中間層コーティング液]

HPMC	9.24 kg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.60 kg
滅菌タルク	3.96 kg
酸化チタン	3.96 kg
マンニトール	9.24 kg
(精製水)	(99.0 L)

[0064] ランソプラゾール腸溶性細粒

主薬細粒 44.0 kg を転動流動層型コーティング造粒機（パウレック社製、MP-400）に入れ、予め調製した下記組成の腸溶性コーティング液1を噴霧しコーティングした。次に予め調製した下記組成の腸溶性コーティング液2を噴霧しコーティングした。さらに予め調製したオーバーコーティング液を噴霧しコーティングした。コーティング終了後、乾燥を行い、ランソプラゾール腸溶性細粒を108 kg 得た。

[0065] [モノステアリン酸グリセリン液]

モノステアリン酸グリセリン	3.150 kg
ポリソルベート80	0.945 kg
黄色三二酸化鉄	0.0315 kg
ベンガラ	0.0315 kg
(精製水)	(63 L)

[腸溶性コーティング液1]

オイドラギットL30D-55	9.614 kg	固形物量
	(32.05 kg)	(液量)
オイドラギットNE30D	1.071 kg	固形物量

	(3.570 kg)	(液量)
ポリエチレングリコール6000	1.071 kg	
無水クエン酸	0.01260 kg	
(精製水)	(31.8 L)	
モノステアリン酸グリセリン液	0.8316 kg	固形物量
	(13.4 kg)	(液量)
[0066] [腸溶性コーティング液2]		
オイドラギットL30D-5	35.28 kg	固形物量
	(117.6 kg)	(液量)
オイドラギットNE30D	3.919 kg	固形物量
	(13.06 kg)	(液量)
クエン酸トリエチル	7.854 kg	
無水クエン酸	0.02100 kg	
(精製水)	(9.33 L)	
モノステアリン酸グリセリン液	3.3264 kg	固形物量
	(53.7 kg)	(液量)
[0067] [オーバーコーティング液]		
マンニトール	4.200 kg	
(精製水)	(25.2 L)	

[0068] 実施例1

アスピリンプレミックス品（アスピリン：コーンスターチ＝90：10 乾式造粒品 Rhodia社製Rhodine 2312）を1080g、マンニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 924g、カルメロース 240g、無水クエン酸 21.6g、アスパルテーム 24.0g、硬化油 110.4gをはかりとり混合し、顆粒Aとした。アルミニウムグリシネート 88.0g、炭酸マグネシウム 176.0g、マンニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 403.3g、結晶セルロース 47.7gを流動層乾燥機（パウレック社 LAB-1

() にはかりとり、5%ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 溶液 540.8 g を噴霧し、造粒を行った。その後、乾燥し顆粒を得た。さらに同様に繰り返し得た顆粒と先に製造した顆粒を混合し、顆粒 B とした。顆粒 B 1113.0 g、ラノゾール腸溶性細粒 1620 g、クロアボロ 179.4 g、アスパルテム 32.4 g、結晶セルロース 259.2 g (旭化成社製、セオラス KG-1000)、ノイシリン (富士化学社製 商品名) 66.0 g、ステアリン酸マグネシウム 30.0 g をはかりとり混合し顆粒 C とした。顆粒 A と顆粒 C を打錠機 (RIVA 社製 PICOOLA を用いて、打錠圧 11 kN で打錠し、直径 11 mm の積層錠 (製剤 1) を得た。この製剤 1 の 1 錠あたりの組成を表 1 に示す。

[0069]

[表1]

製剤 1 の配合組成

成分	製剤 1
アスピリン	81
コーンスターチ	9.00
マンニトール	77.0
カルメロース	20.0
無水クエン酸	1.8
アスパルテーム	2.0
硬化油	9.2
顆粒 A 小計 (mg)	200.0
アルミニウムグリシネート	11.0
炭酸マグネシウム	22.0
マンニトール	50.41
結晶セルロース	5.96
HPC-L	3.38
ランソプラゾール細粒	135
クロスボビドン	14.95
アスパルテーム	2.70
結晶セルロース	21.60
ノイシリン	5.50
ステアリン酸マグネシウム	2.50
顆粒 C 小計(mg)	275.00
合計(mg)	475.00

[0070] 実施例 2

アスピリンプレミックス品（アスピリン：コーンスターチ＝90：10
乾式造粒品 Rhodia社製Rhodine 2312）を1800g、マ
ンニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 1540g、
カルメロース 400g、無水クエン酸 36.0g、アスパルテーム 4

0.0 g、硬化油 184.0 g をはかりとり混合し、顆粒 D とした。マシン
 ニール（ロケット社製 PEARLITOL 200SD）604.9 g、結
 晶セルローズ 71.5 g を流動層乾燥機（パウルツ社 MP-01）に
 はかりとり、5%ヒドロキシプロピルセルローズ溶液 811.2 g を噴霧
 し、造粒を行った。その後、乾燥し顆粒 E を得た。顆粒 E 298.9 g、
 ランソゾール腸溶性細粒 675 g、クロスポドン 74.75 g、
 アスパルタム 13.52 g、結晶セルローズ 108 g（旭化成社製、
 セオラス K G-1000）、ノイシリン（富士化学社製 商品名）27.
 48 g、ステアリン酸マグネシウム 12.5 g をはかりとり混合し顆粒 F
 とした。顆粒 D と顆粒 F を打錠機（RIVA社製 PICCOLA）を用いて
 、打錠圧 15 kN で打錠し、直径 11 mm の積層錠（製剤 2）を得た。この
 製剤 2 の 1 錠あたりの組成を表 2 に示す。

[0071]

[表2]

製剤 2 の配合組成

成分	製剤 2
アスピリン	81
コーンスターチ	9.00
マンニトール	77.0
カルメロース	20.0
無水クエン酸	1.8
アスパルテーム	2.0
硬化油	9.2
顆粒 D 小計 (mg)	200.0
マンニトール	50.41
結晶セルロース	5.96
HPC-L	3.38
ランソプラゾール細粒	135
クロスポビドン	14.95
アスパルテーム	2.70
結晶セルロース	21.60
ノイシリン	5.50
ステアリン酸マグネシウム	2.50
顆粒 F 小計(mg)	242.00
合計(mg)	442.00

[0072] 実施例 3

アスピリンプレミックス品（アスピリン：コーンスターチ＝90：10
乾式造粒品 Rhodia社製Rhodine 2312）を900g、マン
ニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 760g、カル
メロース 200g、無水クエン酸 17.93g、アスパルテーム 20

． 0 g、軽質無水ケイ酸 10． 0 g、硬化油 91． 99 gをはかりとり混合し、顆粒Gとした。アルミニウムグリシネート 550． 3 g、炭酸マグネシウム 1100． 2 g、マンニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 2545． 5 g、結晶セルロース 298． 0 gを流動層乾燥機（フロイント社 FLO-5M）にはかりとり、7%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 2414 gを噴霧し、造粒を行った。その後、乾燥し顆粒を得た。さらに同様に繰り返し得た顆粒と先に製造した顆粒を混合し、顆粒Hとした。顆粒H 1091． 7 g、ランソプラゾール腸溶性細粒 2025． 2 g、クロスポビドン 224． 3 g、アスパルテーム 40． 5 g、結晶セルロース 323． 8 g（旭化成社製、セオラスKG-1000）、ノイシリン（富士化学社製 商品名） 82． 5 g、ステアリン酸マグネシウム 37． 5 gをはかりとり混合し顆粒Iとした。顆粒Gと顆粒Iを打錠機（RIVA社製PICCOLA）を用いて、打錠圧8． 6 kNで打錠し、直径10 mmの積層錠（製剤3）を得た。この製剤3の1錠あたりの組成を表3に示す。

[0073]

[表3]

製剤 3 の配合組成

成分	製剤 3
アスピリン	81
コーンスターチ	9.00
マンニトール	76.0
カルメロース	20.0
無水クエン酸	1.8
アスパルテーム	2.0
軽質無水ケイ酸	1.0
硬化油	9.2
顆粒 G 小計 (mg)	200.0
アルミニウムグリシネート	11.0
炭酸マグネシウム	22.0
マンニトール	50.41
結晶セルロース	5.96
HPC-L	3.38
ランソプラゾール細粒	135
クロスボビドン	14.95
アスパルテーム	2.70
結晶セルロース	21.60
ノイシリン	5.50
ステアリン酸マグネシウム	2.50
顆粒 I 小計(mg)	275.00
合計(mg)	475.00

[0074] 実施例 4

アスピリン 1214.6 g、コーンスターチ 135.0 g マンニトール

ル (ロケット社製PEARLITOL 200SD) 1140.2g、カル
 メロース 300.0g、無水クエン酸 27.0g、アスパルチーム 3
 0.0g、軽質無水クイ酸 14.93g、硬化油 138.2gをはかり
 とり混合し、顆粒とした。顆粒Jと上記の顆粒Iを打錠機 (RIVA社製
 PICCOLA) を用いて、打錠圧10kNで打錠し、直径10.5mm (形
 状: 2段R) の積層錠 (製剤4) を得た。この製剤4の1錠あたりの組成
 を表4に示す。

[0075]

[表4]

製剤 4 の配合組成

成分	製剤 4
アスピリン	81
コーンスターチ	9.00
マンニトール	76.0
カルメロース	20.0
無水クエン酸	1.8
アスパルテーム	2.0
軽質無水ケイ酸	1.0
硬化油	9.2
顆粒 J 小計 (mg)	200.0
アルミニウムグリシネート	11.0
炭酸マグネシウム	22.0
マンニトール	50.41
結晶セルロース	5.96
HPC-L	3.38
ランソプラゾール細粒	135
クロスポビドン	14.95
アスパルテーム	2.70
結晶セルロース	21.60
ノイシリン	5.50
ステアリン酸マグネシウム	2.50
顆粒 I 小計(mg)	275.00
合計(mg)	475.00

[0076] 実施例 5

アスピリンプレミックス品（アスピリン：コーンスターチ＝90：10
乾式造粒品 Rhodia社製Rhodine 2312）を31500g、

マンニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 28420 g、カルメロース 7000 g、無水クエン酸 630 g、アスパルテーム 700 g、軽質無水ケイ酸（日本アエロジル社製エアロジル） 350 g、硬化油 1400 gをはかりとり、タンブラー混合機で混合し、顆粒Kとした。アルミニウムグリシネート 4840 g、炭酸マグネシウム 9680 g、マンニトール（ロケット社製PEARLITOL 200SD） 22180 g、結晶セルロース（旭化成社製、セオラスPH-101） 2622 g、クロスポビドン 6578 g、アスパルテーム 1188 g、結晶セルロース 9504 g（旭化成社製、セオラスKG-1000）、ノイシリン（富士化学社製 商品名） 2420 gを流動層乾燥機（パウレック社WSG-60型）にはかりとり、6%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 24785 gを噴霧し、造粒を行った。その後、乾燥し顆粒Lを得た。顆粒Lをパワーミルで整粒した後、34380 gをはかりとり、ランソプラゾール腸溶性細粒 33750 g、ステアリン酸マグネシウム 625 gとともに、タンブラー混合機で、混合し顆粒Mとした。顆粒Kと顆粒Mを打錠機（畑鐵工所社製 HT-CVX54LS-UW/C&3L）を用いて、打錠圧11 kNで打錠し、直径10.5 mmの積層錠を得た。この積層錠を真空乾燥し、製剤5を得た。この製剤5の1錠あたりの組成を表5に示す。

[0077]

[表5]

製剤 5 の配合組成

成分	製剤 5
アスピリン	81.0
コーンスターチ	9.00
マンニトール	81.2
カルメロース	20.0
無水クエン酸	1.8
アスパルテーム	2.0
軽質無水ケイ酸	1.0
硬化油	4.0
顆粒 K 小計 (mg)	200.0
アルミニウムグリシネート	11.0
炭酸マグネシウム	22.0
マンニトール	50.41
結晶セルロース (PH101)	5.96
HPC-L	3.38
クロスポビドン	14.95
アスパルテーム	2.70
結晶セルロース (KG1000)	21.6
ノイシリン	5.50
ランソプラゾール細粒	135
ステアリン酸マグネシウム	2.50
顆粒 M 小計(mg)	275.00
合計(mg)	475.00

[0078] 評価

試験例 1

実施例 1、実施例 5 で得られた錠剤を乾燥剤入り密栓で 40℃ 1 ヶ月後の

製剤中のアスピリン含量を高速液体クロマトグラフ法により定量した。定量した値から、アスピリンの残存率％（＝経過後のアスピリン含量／初期アスピリン含量×１００）を算出した。評価は、アスピリンの残存率が９５％以上１００％以下であれば○、９０％以上９５％未満であれば△、９０％未満であれば×とした。評価結果を表６に示す。

[0079] [表6]

アスピリンの安定性試験結果

実施例 1	○
実施例 5	○

[0080] 試験例 2

実施例 1、実施例 5 で得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した。なお、錠剤を健常人の口の中に含んだ後、全く噛まずに溶けるまでの時間を、口腔内崩壊時間とした（ $n = 2$ の平均）。表 7 に結果を示す。

[0081] [表7]

口腔内崩壊時間測定結果

実施例 1	3 7 秒
実施例 5	4 3 秒

[0082] 試験例 3

錠剤測定装置（ファーマテスト社製）を用いて実施例 1、実施例 5 で得られた錠剤の *I n i t i a l* の錠剤硬度を測定した。試験は実施例 1 については 5 回、実施例 5 については 10 回行い、その平均値を表 8 に示す。

[0083] [表8]

錠剤硬度測定結果

実施例 1	6 1 N
実施例 5	5 6 N

産業上の利用可能性

[0084] 本発明の口腔内崩壊錠によれば、強力な酸分泌抑制作用を有する P P I と

、NSAIDsの一種であるアセチルサリチル酸を含んでいるので、NSAIDs投与を継続しつつ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療また発症の抑制のために投薬することができる。また、本発明の口腔内崩壊錠は、活性成分の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに発現する。さらに、本発明の口腔内崩壊錠は、水なしで手軽に何時、何処でも随時容易に服用することができるという利便性も有する。

[0085] 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正および変更も、すべて請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

[0086] 本出願は、特願2010-270276を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] (1) プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層および (2) アセチルサリチル酸含有層を有する積層の口腔内崩壊錠。
- [請求項2] 腸溶性細粒含有層において、腸溶性細粒以外の部分に制酸剤を含有する請求項1記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項3] 制酸剤が、金属酸化物、金属水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩およびアルミニウムグリシネートからなる群から選ばれる少なくとも1種の成分である請求項2記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項4] 金属酸化物が、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項3記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項5] 金属水酸化物が、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項3記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項6] アルカリ土類金属の炭酸塩が、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムである請求項3記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項7] 制酸剤が、炭酸マグネシウムおよびアルミニウムグリシネートの混合物である請求項2記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項8] 制酸剤の含有量が約10mg～約100mgである請求項2記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項9] プロトンポンプ阻害薬が、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールまたはその光学活性体あるいはその塩である請求項1記載の口腔内崩壊錠。
- [請求項10] アセチルサリチル酸の含有量が1錠あたり約70mg～約120mgである請求項1記載の口腔内崩壊錠。

[請求項11]	アセチルサリチル酸含有層にカルボキシメチルセルロースを含有する請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項12]	プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層において、腸溶性細粒以外の部分にクロスポビドンおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる少なくとも1種の崩壊剤を含有する請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項13]	アセチルサリチル酸含有層に滑沢剤を含有する請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項14]	滑沢剤が硬化油である請求項13記載の口腔内崩壊錠。
[請求項15]	二層錠である請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項16]	(1) プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層と(2) アセチルサリチル酸含有層との間に中間層を有する請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項17]	アセチルサリチル酸が腸溶被覆されていない請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項18]	錠剤重量が約300mg～約800mgであり、(1) プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層と(2) アセチルサリチル酸含有層との重量比が約10:1～約1:10である請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項19]	打錠面に曲面がある請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項20]	口腔内崩壊時間が約60秒以内である請求項1記載の口腔内崩壊錠。
[請求項21]	錠剤の硬度が、約20～約100Nである請求項1記載の口腔内崩壊錠。