

明 細 書

発明の名称： 製造性及び溶出性に優れた小型錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬品組成物であって、製造性及び溶出性に優れた小型錠剤に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は世界中で多くの患者が存在し、2017年のIDF（International Diabetes Federation／国際糖尿病連合）の発表では、現在、世界の成人の11人に1人が糖尿病患者で、2015年の総患者数より1000万人増加して4億2500万人となり、2045年までに約7億人に増加するとの予測を示した。日本では、特に、糖尿病患者はほとんど2型糖尿病患者であり、316万6000人の糖尿病患者がいるとされている。

[0003] イメグリミンは糖尿病治療薬として広く知られており、2型糖尿病の治療に使用されているが、1日200～4000mgと多量経口投与する必要がある（特許文献1）、その経口投与の方法に課題があった。

[0004] 特許文献1にはイメグリミンの経口投与製剤として、イメグリミン含有割合が83.4%のフィルムコーティング錠が開示されているが、その具体的な製造方法は開示されていない。また、特許文献2にはイメグリミンの経口投与製剤として、処方成分を混合・打錠する直接打錠法を用い、1kgスケールで製造された、イメグリミン含有割合が87.0%の錠剤が開示されている。しかし、直接打錠法は小スケールでの製造は容易であるが、製造スケールが上がると打錠時の粉体圧縮時間が減少し、薬物の圧縮成形性が悪い場合は、打錠障害などが発生し、打錠が困難になることがある。したがって、イメグリミンの経口錠剤を大スケールで安定的に製造できる方法は実質的に知られていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO 2011／154497

特許文献2：WO 2010／066326

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、1日当たりの用量が非常に多いイメグリミンの投与にあたり、1錠あたりに高含量のイメグリミンを含有し、且つ溶出性に優れた小型化された錠剤、およびその安定供給可能な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

[0007] 本発明者らは、鋭意検討を行った結果、崩壊剤を用い、更に水溶性結合剤として高割合のヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコールまたは／およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いることにより、優れた溶出性を示し、かつ非常に小型化されたイメグリミンの錠剤が安定的に生産できることを見出した。また、その製造方法として流動層造粒法を用いることを見出した。

[0008] すなわち、本発明は以下の通りである。

[0009] [項1]

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩を84～95wt%、(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される1種または2種以上の結合剤、及び(3) 崩壊剤を含有する錠剤。

[0010] [項2]

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩を88～95wt%含有する、項1に記載の錠剤。

または

[項2']

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩を88～95wt%、(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキ

シプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の結合剤、及び(3) 崩壊剤を含有する錠剤。

[0011] [項 3]

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩を 90～95 w t % 含有する、項 1 に記載の錠剤。

[0012] [項 4]

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩を 90～92 w t % 含有する、項 1 または 2 に記載の錠剤。

[0013] [項 5]

(3) 崩壊剤を 0.2～7.5 w t % 含有する、項 1 又は 2 に記載の錠剤。

[0014] [項 6]

(3) 崩壊剤を 0.2～5.0 w t % 含有する、項 1～5 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0015] [項 7]

(3) 崩壊剤を 0.2～4.0 w t % 含有する、項 1～6 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0016] [項 8]

(3) 崩壊剤を 0.2～3.0 w t % 含有する、項 1～7 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0017] [項 9]

(3) 崩壊剤を 0.2～2.0 w t % 含有する、項 1～8 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0018] [項 10]

(3) 崩壊剤を 0.5～7.5 w t % 含有する、項 1 又は 2 に記載の錠剤。

[0019] [項 11]

(3) 崩壊剤を 0.5～5.0 w t % 含有する、項 1～4、10 のいずれ

か一項に記載の錠剤。

[0020] [項 1 2]

(3) 崩壊剤を 0.5～4.0 wt % 含有する、項 1～4、10、11 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0021] [項 1 3]

(3) 崩壊剤を 0.5～3.0 wt % 含有する、項 1～4、10～12 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0022] [項 1 4]

(3) 崩壊剤を 0.5～2.0 wt % 含有する、項 1～4、10～13 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0023] [項 1 5]

(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の結合剤を 4.5～7.0 wt % を含有する項 1～14 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0024] [項 1 6]

(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の結合剤を 4.5～6.0 wt % を含有する項 1～15 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0025] [項 1 7]

(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の結合剤を 4.5～5.5 wt % を含有する項 1～16 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0026] [項 1 8]

(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以

上の結合剤を4.8～5.5wt%を含有する項1～17のいずれか一項に記載の錠剤。

[0027] [項19]

ヒドロキシプロピルセルロースの粘度が2.0～400mPa・sである項1～18のいずれか一項に記載の錠剤。

[0028] [項20]

ヒドロキシプロピルセルロースの粘度が6.0～400mPa・sである項1～19のいずれか一項に記載の錠剤。

[0029] [項21]

ポリビニルアルコールの粘度が3.4～9.2mPa・sである項1～20のいずれか一項に記載の錠剤。

[0030] [項22]

ポリビニルアルコールの粘度が4.3～5.8mPa・sである項1～21のいずれか一項に記載の錠剤。

[0031] [項23]

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度が4.0～12.0mPa・sである項1～22のいずれか一項に記載の錠剤。

[0032] [項24]

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度が4.0～6.0mPa・sである項1～23のいずれか一項に記載の錠剤。

[0033] [項25]

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度が4.5～6.0mPa・sである項1～24のいずれか一項に記載の錠剤。

[0034] [項26]

2.0～2.9mPa・sの粘度を示すヒドロキシプロピルセルロースが3.5wt%以下、および150～400mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースが1.5wt%以下の範囲で含まれる、項1～19、21～25のいずれか一項に記載の錠剤。

[0035] [項 2 7]

(2) 結合剤がヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルアルコールからなる群から選択される 1 種または 2 種である、項 1 ～ 2 2、2 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0036] [項 2 8]

(2) 結合剤がヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種である、項 1 ～ 2 0、2 3 ～ 2 6 のいずれか的一项に記載の錠剤。

[0037] [項 2 9]

(2) 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、項 1 ～ 2 0、2 6 ～ 2 8 のいずれか的一项に記載の錠剤。

[0038] [項 3 0]

(3) 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスポピドンからなる群から選択される 1 種または 2 種以上である、項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0039] [項 3 1]

(3) 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである、項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0040] [項 3 2]

流動層造粒法を用いて製造される、項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0041] [項 3 3]

流動層造粒法を用いて製造される、項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の錠剤の製造方法。

[0042] [項 3 4]

流動層造粒法を用いて製造される、項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の錠剤。

[0043] [項 3 5]

流動層造粒法を用いて製造される、項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の錠剤の製造方法。

[0044] [項 3 6]

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩、(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の結合剤、及び(3) 崩壊剤を含有する造粒顆粒を、流動層造粒法を用いて製造する工程を含む、項 3 5 に記載の、錠剤の製造方法。

[0045] [項 3 7]

(1) イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩及び(3) 崩壊剤を含有する粉末に、(2) ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の結合剤を添加し、流動層造粒法を用いて、製造する工程を含む、項 3 6 に記載の、錠剤の製造方法。

[0046] [項 3 8]

さらに打錠工程またはフィルムコーティング工程を含む、項 3 6 または 3 7 に記載の製造方法。

[0047] [項 3 9]

流動層造粒工程、打錠工程またはフィルムコーティング工程のいずれかの工程を 10 kg 以上の製造量で製造する、項 3 8 に記載の製造方法。

[0048] [項 4 0]

流動層造粒工程、打錠工程またはフィルムコーティング工程のいずれかの工程を 30 kg 以上の製造量で製造する、項 3 8 に記載の製造方法。

[0049] [項 4 1]

流動層造粒工程、打錠工程またはフィルムコーティング工程のいずれかの工程を 50 kg 以上の製造量で製造する、項 3 8 に記載の製造方法。

発明の効果

[0050] 本発明におけるイメグリミン組成物は、崩壊剤を用い、更に結合剤として

ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコールまたは／およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを多く用いて、流動層造粒法で製造することにより、圧縮成形性が悪いイメグリミンの含有割合が非常に高いにもかかわらず、生産スケールでの安定供給可能な製造性を有する。また、本発明におけるイメグリミン組成物は溶出性が良好であり、生物学的利用能 (Bioavailability) に優れた経口製剤を提供することが可能となる。さらに、本発明におけるイメグリミン組成物は、イメグリミンの含有割合が非常に高いことで、服薬が継続しやすい小型化された錠剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0051] 以下、本発明につき、さらに詳しく説明する。

[0052] (a) 錠剤

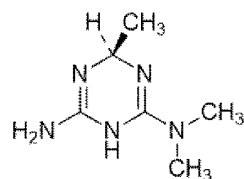
本発明の錠剤は、素錠、素錠の表面にフィルムコートを施したフィルムコート錠（本明細書において、F C錠と記載することもある）、素錠の表面に糖衣を施した糖衣錠のような形態を含み、好ましくは素錠またはフィルムコート錠である。当該素錠は、イメグリミン含有組成物を含み、さらには本発明の機能を失わない程度に、他の添加剤を任意に含んでもよい。当該イメグリミン含有組成物は、（１）イメグリミンまたはその薬学的に許容される塩、（２）水溶性高分子結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される１種または２種以上、（３）崩壊剤を含み、また、賦形剤および滑沢剤を任意に含んでもよく、さらには本発明の機能を失わない程度に他の添加剤を任意に含んでもよい。当該フィルムコートはフィルムコート剤を含み、さらには本発明の機能を失わない程度に他の添加剤を任意に含んでもよい。

[0053] (b) イメグリミン

本発明における「イメグリミン」とは、糖尿病治療薬として知られている化合物であって、化学名は（６Ｒ）－ N^2 ， N^2 ，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミン（CAS登録番号：

775351-65-0)であり、以下の化学構造を有する。また、「イメグリミン」は(6S)-N², N², 6-トリメチル-3, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン(CAS登録番号: 1251468-04-8)も含む。

[化1]



[0054] 本発明においては、イメグリミンの全ての形態（例えば、互変異性体、非晶質、結晶性、様々な結晶多形など）を包含し、その光学異性体またはその混合物を包含する。当該混合物のR体は、好ましくは、90wt%以上、95wt%以上、97wt%以上、99wt%以上含まれる。

本発明に用いられるイメグリミンは、必要に応じ、所望の粒子径に粉碎してもよい。体積比による平均粒子径（50%粒子径，D50）としては、例えば11～274 μm、好ましくは11 μm～169 μmの範囲が挙げられる。

[0055] 本発明の錠剤におけるイメグリミンの構成比としては、84wt%以上、好ましくは88wt%以上、90wt%以上である。本発明におけるイメグリミンの構成比としては、好ましくは90wt%以下、92wt%以下、95wt%以下である。また、本発明の錠剤における、1錠中に含まれるイメグリミンまたはその薬学的に許容される塩の含量としては、500mgが好ましい。

[0056] イメグリミンの薬学的に許容される塩として、酸付加塩が挙げられるがこれに限られない。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シユウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、

メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p a r a*ートルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、さらには酸性アミノ酸とのアミノ酸塩も挙げられる。イメグリミンの薬学的に許容される塩として、好ましくは、塩酸塩である。

[0057] (c) ヒドロキシプロピルセルロース

本発明におけるヒドロキシプロピルセルロースの粘度は、特に限定されないが、 $2.0 \sim 400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を有し、好ましくは $6.0 \sim 400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ を有する。

また、本発明の錠剤におけるヒドロキシプロピルセルロースの構成比は、特に限定されないが、 $2.0 \sim 2.9 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の粘度を示すヒドロキシプロピルセルロースを $3.5 \text{ wt} \%$ 以下及び、 $150 \sim 400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ のヒドロキシプロピルセルロースを $1.5 \text{ wt} \%$ 以下の範囲で含むことが好ましい。

ヒドロキシプロピルセルロースは、好ましくは $4.5 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.6 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.7 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.8 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.9 \text{ wt} \%$ 以上、 $5.0 \text{ wt} \%$ 以上含まれる。ヒドロキシプロピルセルロースは、好ましくは $5.0 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.1 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.2 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.3 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.4 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.5 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.6 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.7 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.8 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.9 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.0 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.1 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.2 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.3 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.4 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.5 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.6 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.7 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.8 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.9 \text{ wt} \%$ 以下、 $7.0 \text{ wt} \%$ 以下含まれる。

ヒドロキシプロピルセルロースは、さらに好ましくは $4.6 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.7 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.8 \text{ wt} \%$ 以上、 $4.9 \text{ wt} \%$ 以上、 $5.0 \text{ wt} \%$ 以上含まれる。ヒドロキシプロピルセルロースは、さらに好ましくは $5.0 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.1 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.2 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.3 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.4 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.5 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.6 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.7 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.8 \text{ wt} \%$ 以下、 $5.9 \text{ wt} \%$ 以下、 $6.0 \text{ wt} \%$ 以下含まれる。

ヒドロキシプロピルセルロースは、最も好ましくは4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ヒドロキシプロピルセルロースは、最も好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下含まれる。

[0058] (d) ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール系樹脂）

本発明におけるポリビニルアルコールはポリビニルアルコール系樹脂であり、ポリビニルアルコール誘導体を含む。好ましくはポリビニルアルコール（PVA）である。特に限定されるものではないが、ポリビニルアルコール（PVA）は部分けん化物を用いることが好ましい。なお、けん化度が97mol%以上を完全けん化物、けん化度が79から96mol%は部分けん化物と呼ばれる。

本発明におけるポリビニルアルコールは、特に限定されないが、3.4～9.2mPa・sを有し、好ましくは4.3～5.8mPa・s、より好ましくは4.8～5.8mPa・sを有する。

本発明の錠剤におけるポリビニルアルコールは、例えば、好ましくは4.5wt%以上、4.6wt%以上、4.7wt%以上、4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ポリビニルアルコールは、好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下、5.6wt%以下、5.7wt%以下、5.8wt%以下、5.9wt%以下、6.0wt%以下、6.1wt%以下、6.2wt%以下、6.3wt%以下、6.4wt%以下、6.5wt%以下、6.6wt%以下、6.7wt%以下、6.8wt%以下、6.9wt%以下、7.0wt%以下含まれる。

ポリビニルアルコールは、さらに好ましくは4.6wt%以上、4.7wt%以上、4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ポリビニルアルコールは、さらに好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下、5.6wt%以下、5.7wt%以下、5.8wt%以下

、5.9wt%以下、6.0wt%以下含まれる。

ポリビニルアルコールは、最も好ましくは4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ポリビニルアルコールは、最も好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下含まれる。

本発明におけるポリビニルアルコール系樹脂は、例えば、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコールグラフトコポリマー等も含む。

[0059] (e) ヒドロキシプロピルメチルセルロース

本発明におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度は、特に限定されないが、4.0~12.0mPa・sを有し、好ましくは4.0~6.0mPa・sより好ましくは4.5~6.0mPa・sを有する。

本発明の錠剤におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、好ましくは4.5wt%以上、4.6wt%以上、4.7wt%以上、4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下、5.6wt%以下、5.7wt%以下、5.8wt%以下、5.9wt%以下、6.0wt%以下、6.1wt%以下、6.2wt%以下、6.3wt%以下、6.4wt%以下、6.5wt%以下、6.6wt%以下、6.7wt%以下、6.8wt%以下、6.9wt%以下、7.0wt%以下含まれる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、さらに好ましくは4.6wt%以上、4.7wt%以上、4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、さらに好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下、5.6wt%以下、5.7wt%以下、5.8wt%以下、5.9wt%以下、6.0wt%以下含まれる。

れる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、最も好ましくは4.8wt%以上、4.9wt%以上、5.0wt%以上含まれる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、最も好ましくは5.0wt%以下、5.1wt%以下、5.2wt%以下、5.3wt%以下、5.4wt%以下、5.5wt%以下含まれる。

[0060] (f) 崩壊剤

本発明に用いられる崩壊剤は、湿式造粒時に薬物が水分吸収し溶解または固結することを防ぎ、造粒時に製造装置内で良好な流動性を示すために必要である。錠剤の小型化を達成する為には、錠剤中の含有量が低い場合でも良好な水分吸収性、錠剤化後の崩壊性を示すことが望ましい。

本発明に用いられる崩壊剤としては、特に限定されないが、通常製剤化において用いられる崩壊剤を用いることができる。例えば、デンプン類、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウムとも称される）等が挙げられる。また、崩壊剤は2種以上を用いてもよい。

好ましくはクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムであり、より好ましくはクロスカルメロースナトリウムである。本発明の錠剤における崩壊剤は、好ましくは0.1wt%以上、0.2wt%以上、0.5wt%以上、1.0wt%以上、1.5wt%以上含まれる。崩壊剤は、好ましくは7.5wt%以下、7.4wt%以下、7.3wt%以下、7.2wt%以下、7.1wt%以下、7.0wt%以下、6.9wt%以下、6.8wt%以下、6.7wt%以下、6.6wt%以下、6.5wt%以下、6.4wt%以下、6.3wt%以下、6.2wt%以下、6.1wt%以下、6.0wt%以下、5.9wt%以下、5.8wt%以下、5.7wt%以下、5.6wt%以下、5.5wt%

以下、5.0 wt %以下、4.5 wt %以下、4.0 wt %以下、3.5 wt %以下、3.0 wt %以下、2.5 wt %以下、2.0 wt %以下含まれる。

[0061] (g) 賦形剤

本発明に用いられる賦形剤としては、特に限定されないが、通常製剤化において用いられる賦形剤を用いることができる。例えば、結晶セルロース、糖または糖アルコール等が挙げられる。糖または糖アルコールとしては、例えば、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトール、乳糖、白糖、トレハロース等が挙げられる。また、賦形剤は1種または2種以上を組み合わせ使用することができる。

賦形剤の含有量としては、好ましくは0.1 wt %以上、0.5 wt %以上、1.0 wt %以上、2.0 wt %以上である。賦形剤の含有量としては、好ましくは7.5 wt %以下、7.4 wt %以下、7.3 wt %以下、7.2 wt %以下、7.1 wt %以下、7.0 wt %以下、6.9 wt %以下、6.8 wt %以下、6.7 wt %以下、6.6 wt %以下、6.5 wt %以下、6.4 wt %以下、6.3 wt %以下、6.2 wt %以下、6.1 wt %以下、6.0 wt %以下、5.9 wt %以下、5.8 wt %以下、5.7 wt %以下、5.6 wt %以下、5.5 wt %以下、5.0 wt %以下、4.5 wt %以下、4.0 wt %以下、3.5 wt %以下、3.0 wt %以下、2.5 wt %以下、2.0 wt %以下である。

[0062] (h) 滑沢剤

本発明においては、滑沢剤を添加することができる。滑沢剤は、原薬や顆粒の種類により打錠時に杵臼に原薬や顆粒が付着することを防止し、錠剤の効率的な製造が期待される。滑沢剤は、打錠前にその他の成分と混合してもよいし、打錠時に杵臼に噴霧してもよい。本発明に用いられる滑沢剤としては、特に限定されないが、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。これらの滑沢剤は1

種または2種以上を組み合わせて使用することができる。本発明に用いられる滑沢剤としては、好ましくは、ステアリン酸マグネシウムである。

滑沢剤の含有量としては、好ましくは0.1wt%以上、0.2wt%以上、0.4wt%以上、0.6wt%、0.8wt%以上、1.0wt%以上である。滑沢剤の含有量としては、好ましくは4.0wt%以下、3.5wt%以下、3.0wt%以下、2.5wt%以下、2.0wt%以下、1.8wt%以下、1.6wt%以下、1.4wt%以下、1.2wt%以下、1.0wt%以下である。

滑沢剤の含有量としては、さらに好ましくは、0.4wt%以上、0.6wt%、0.8wt%以上、1.0wt%以上である。滑沢剤の含有量としては、さらに好ましくは2.0wt%以下、1.8wt%以下、1.6wt%以下、1.4wt%以下、1.2wt%以下、1.0wt%以下である。

[0063] (i) 他の添加剤

本発明の錠剤には、上記以外にも本発明の機能を失わない程度に他の添加剤を加えることができる。他の添加剤としては、例えば、甘味剤、矯味剤、矯臭剤、香料、流動化剤（例、アエロジル）、帯電防止剤、着色剤、可塑剤、凝集防止剤、光沢化剤（例、カルナウバロウ、タルク）等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0064] (j) フィルムコート剤

フィルムコートに用いるフィルムコート剤としては、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー等の基材と、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられるが、これに限定されるものではない。また、酸化チタン、酸化鉄、

タルク、着色剤等の添加剤を加えることもできる。好ましくは、基材としてはヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルアルコール、可塑剤としてはポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびクエン酸トリエチルである。

[0065] 「優れた溶出性」

優れた溶出性とは、日本薬局方溶出試験第2法に従い以下の溶出試験条件で、試作した製剤の溶出試験を実施した際に、30分時点で好ましくは80%以上、85%以上、90%以上、95%以上の溶出率を示し、60分時点で好ましくは97%以上、98%以上、99%以上の溶出率を示す。また60分時点で好ましくは、103%以下、102%以下、100%以下の溶出率を示す。

試験溶液：日本薬局方溶出試験第2液

パドル回転数：50rpm

試験液：900mL

[0066] 「大スケールでの製造」

本発明における大スケールでの製造とは、造粒工程、打錠工程、フィルムコーティング工程のいずれかの工程を、好ましくは10kg以上、15kg以上、20kg以上、25kg以上、30kg以上、35kg以上、40kg以上、45kg以上、50kg以上の製造量（仕込み量）で製造することである。

[0067] 「粘度」

本発明における高分子の粘度は、B型粘度計を用いて、20℃の2wt%高分子水溶液を測定する場合の粘度を指す。

本発明の錠剤に含まれるイメグリミン含有組成物の製造法としては、打錠障害を防止し、適切な硬度の錠剤を得るために、圧縮成形性に優れた顆粒を製造することが出来る造粒法が望ましい。例えば、流動層造粒法が挙げられ、好ましくは、結合剤溶液を噴霧する流動層造粒法が望ましいが、結合剤を一部粉末で加える流動層造粒法を用いても良い。

本発明はこれらに限定されるわけではないが、以下に、例えば流動層造粒法で、フィルムコート錠を製造する工程例を挙げる。

[0068] (1) ヒドロキシプロピルセルロース水溶液の調製

ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解する。ヒドロキシプロピルセルロースの量としては、精製水の量に対し、例えば、1～20 wt %の範囲、好ましくは2～6.5 wt %の範囲から選択される。

[0069] (2) イメグリミン含有組成物の製造（流動層造粒工程）

イメグリミン、アエロジルおよび崩壊剤を流動層造粒機に仕込み、上記(1)の工程で調製された水溶性高分子水溶液を散布しながら造粒する。

[0070] (3) イメグリミン含有組成物の乾燥

上記造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計やハロゲン式水分計にて80℃で測定される乾燥減量値が、例えば、3 wt %以内、好ましくは2 wt %以内になるように行う。

[0071] (4) 滑沢剤の配合（混合工程）

上記(3)で乾燥したイメグリミン含有組成物に流動化剤、滑沢剤を加えて混合する。混合は、例えば、攪拌ミキサーに分類される混合機が用いられる。具体的には、タンブラーブレンダー、Vブレンダー、ダブルコーン、ピンタンブラー等が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

[0072] (5) 打錠（打錠工程）

上記混合物を打錠して素錠を調製する。打錠装置としては、例えば、ロータリー式に分類される打錠機等が挙げられる。

[0073] (6) フィルムコート（フィルムコーティング工程）

上記素錠にフィルムコートを施す。コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましくは通気式コーティングシステムに分類される装置が挙げられる。

[0074] (7) フィルムコート錠の乾燥

上記フィルムコート錠を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計やハロゲン式水分計にて80℃で測定される乾燥減量値が、例えば、

3 w t %以下、好ましくは2 w t %以下になるように行う。

実施例

[0075] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0076] 本実施例および試験例に使用した薬剤および添加剤は、特に断りがない限り、以下のものを使用した。

イメグリミン塩酸塩：大日本住友製薬株式会社

結晶セルロース（セオラスTMPH-101）：旭化成株式会社

軽質無水ケイ酸（AEROSILTM200）：日本アエロジル株式会社

クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-SolTMSD-711）：FMC Health and Nutrition

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL/2.0~2.9 mPa・s^{注1}）：日本曹達株式会社

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L/6.0~10.0 mPa・s^{注1}）：日本曹達株式会社

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-M/150~400 mPa・s^{注1}）：日本曹達株式会社

ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）（TC-5RTM/6 mPa・s^{注2}）：信越化学工業株式会社

ポビドン（KollidonTMK30/5.5~8.5 mPa・s^{注3}）：BASF

ポリビニルアルコール（GohsenolTM EG-05P/4.8~5.8 mPa・s^{注4}）：三菱化学株式会社

ステアリン酸マグネシウム（ステアリン酸マグネシウム（植物性））：太平洋化学産業株式会社

OPADRYTMtm 07F28588 WHITE：日本カラコン合同会社

タルク（高級タルクMSP）：日本タルク株式会社

クロスポビドン（KollidonTMCL）：BASF

デンプングリコール酸ナトリウム (Primojel™) : DFE Pharma

注1) 20℃、2%溶液におけるメーカーカタログ値。

注2) 20℃、2%溶液におけるメーカーカタログ値。

注3) 20℃、10%溶液におけるメーカーカタログ値。

注4) 20℃、4%溶液におけるメーカーカタログ値。

[0077] 実施例1：イメグリミン塩酸塩を500mg含有する錠剤（1）

A. イメグリミン塩酸塩500mgを含有する素錠の処方

表1-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表1-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.7
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.5	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	24.8	4.5
	造粒顆粒小計	540.45	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.5	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.5	1.0
	混合末及び素錠小計	551.45	100

*1 HPC-Lを使用した。

[0078] B. 製造方法

(1) 5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（1）の調製

1900gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら100gのHPC-Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（1）を調製した。

[0079] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表1-2に記載の仕込量と表1-3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表1-2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入

し、排気温度が35℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表1-2記載の仕込量の5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(1)をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き1.4mm、回転数1400rpmに設定した整粒機(パウレック製、コーミル194S型)を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表1-2 仕込量(造粒)

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	700
	軽質無水ケイ酸	7.21
	クロスカルメロースナトリウム	14.7
	5wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(1)	694.4

表1-3 製造条件(造粒)

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1MPa
給気温度	80℃
給気風量	55~70m ³ /hr
スプレー速度	約12g/min

[0080] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表1-4に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。V10型コンテナに、表1-4に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表1-4に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、混合機(筒井理化学器械株式会社製、S-5型)を用いて40rpmで10分間混合した。続いて、V10型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機(筒井理化学器械株式会社製、S-5型)を用いて40rpmで5分間混合した。

表 1-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	658.62
	軽質無水ケイ酸	6.7
	ステアリン酸マグネシウム	6.7

[0081] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、AQUARIUS 3 型) を用いて表 1-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:5.8 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

R は曲率半径を意味する。以下同じ。

[0082] 実施例 2 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (2)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 2-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 2-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	91.6
	軽質無水ケイ酸	5.1	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	2.72	0.5
	ヒドロキシプロピルセルロース *1	27.3	5.0
	造粒顆粒小計	535.12	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.44	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.44	1.0
	混合末および素錠小計	546	100

* 1 HPC-L を使用した。

[0083] B. 製造方法

(1) 5 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2) の調製

1900 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 100 g

のH P C - Lを徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）を調製した。

[0084] （2）イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表2-2に記載の仕込量と表2-3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表2-2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が35℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表2-2記載の仕込量の5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き1.9 mm、回転数900 r p mに設定した整粒機（パウレック製、コーミル194 S型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表2-2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	700
	軽質無水ケイ酸	7.15
	クロスカルメロースナトリウム	3.81
	5 wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）	764.4

表2-3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MP a
給気温度	80℃
給気風量	55~70 m ³ /h r
スプレー速度	約12 g/m i n

[0085] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表2-4に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造し

た。V 2 型コンテナに、表 2-4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 2-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-3 型）を用いて 40 rpm で 10 分間混合した。続いて、V 2 型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-3 型）を用いて 40 rpm で 5 分間混合した。

表 2-4 仕込量（混合）

	成分名	仕込量(g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	300.01
	軽質無水ケイ酸	3.04
	ステアリン酸マグネシウム	3.05

[0086] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、AQUARIUS 3 型）を用いて表 2-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 2-5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:5.8 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0087] 実施例 3：イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤（3）

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 3-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 3-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.26	0.95
	クロスカルメロースナトリウム	10.53	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.72	5.0
	造粒顆粒小計	543.51	98.05
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.54	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.26	0.95
	混合末および素錠小計	554.31	100

* 1 HPC-SSL : HPC-M = 3.5 : 1.5 の割合で使用した。

[0088] B. 製造方法

(1) 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) の調製

1920 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 56 g の HPC-SSL を徐々に投入し、続いて 24 g の HPC-M を投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) を調製した。

[0089] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 3-2 に記載の仕込量と表 3-3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 3-2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-01 型) に投入し、排気温度が 35℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 3-2 に記載の仕込量の 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 45℃ になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 1.4 mm、回転数 1400 rpm に設定した整粒機 (パウレック製、コーミル 194 S 型) を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 3-2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	700
	軽質無水ケイ酸	7.38
	クロスカルメロースナトリウム	14.76
	4 wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（1）	776.2

表 3-3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	80℃
給気風量	55～80 m ³ /h r
スプレー速度	約 12 g/min

[0090] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 3-4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。V10 型コンテナに、表 3-4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 3-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5 型）を用いて 40 rpm で 10 分間混合した。続いて、V10 型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5 型）を用いて 40 rpm で 5 分間混合した。

表 3-4 仕込量（混合）

	成分名	仕込量(g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	663.1
	軽質無水ケイ酸	6.77
	ステアリン酸マグネシウム	6.42

[0091] （4）イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、AQUARIUS 3 型）を用いて表 3-5 の条件で打

錠し、素錠を製造した。

表 3－5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	10 kN

[0092] 実施例 4：イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤（4）

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 4－1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 4－1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.16	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.53	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.72	5.0
	造粒顆粒小計)	543.41	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計)	554.51	100

* 1 HPC-L を使用した。

[0093] B. 製造方法

(1) 6.5 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) の調製

1870 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 130 g の HPC-L を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、6.5 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (1) を調製した。

[0094] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 4－2 に記載の仕込量と表 4－3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 4－2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-O1 型）に投入し、排気温度が 35℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動さ

せながら表４－２記載の仕込量の６．５ｗｔ％ヒドロキシプロピルセルロース溶液（１）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が４５℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き１．４ｍｍ、回転数１４００ｒｐｍに設定した整粒機（パウレック製、コーミル１９４Ｓ型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表４－２ 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	700
	軽質無水ケイ酸	7.22
	クロスカルメロースナトリウム	14.74
	6.5 wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（１）	597.08

表４－３ 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	80℃
給気風量	55～70 m ³ /h r
スプレー速度	約12 g/min

[0095] （３）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表４－４に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。Ｖ１０型コンテナに、表４－４に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表４－４に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、Ｓ－５型）を用いて４０ｒｐｍで１０分間混合した。続いて、Ｖ１０型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機（筒井理化学器械株式会社製、Ｓ－５型）を用いて４０ｒｐｍで５分間混合した。

表 4-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	674.21
	軽質無水ケイ酸	6.89
	ステアリン酸マグネシウム	6.89

[0096] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、AQUARIUS 3 型) を用いて表 4-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 4-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:5.8 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0097] 実施例 5 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (5)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 5-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 5-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

*1 HPC-L : HPC-M = 4 : 5 : 0.5 の割合で使用した。

[0098] B. 製造方法

(1) 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2) の調製

64.8 kg の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 2.43 kg の HPC-L を徐々に投入し、続いて 0.27 kg の HPC-M を徐

々に投入して溶解させた。この液を2つ調製し、一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）を合計135 kg調製した。

[0099] （2）イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表5-2に記載の仕込量と表5-3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表5-2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（フロイント産業株式会社製、NFL O-120SJC型）に投入し、排気温度が60℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表5-2記載の仕込量の4 wt %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き1.4 mm、回転数1400 rpmに設定した整粒機（パウレック製、コーミル194S型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表5-2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(kg)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	97.5
	軽質無水ケイ酸	1
	クロスカルメロースナトリウム	2.06
	4 wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2）	135

表5-3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
ガン口径	1.8 mm
ガン本数	3本
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.5 MPa
給気温度	90℃
給気風量	30~35 m ³ /min
スプレー速度	約700~800 mL/min

[0100] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表5-4に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造し

た。800 Lのコンテナに、表5-4に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表5-4に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、コンテナ混合機（山崎金属機械製、タンブラーブレンダー）を用いて12 rpmで5分間混合した。続いて、800 Lのコンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらにコンテナ混合機（山崎金属機械製、タンブラーブレンダー）を用いて12 rpmで5分間混合した。

表5-4 仕込量（混合）

	成分名	仕込量 (kg)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	96.7
	軽質無水ケイ酸	0.99
	ステアリン酸マグネシウム	0.99

[0101] （4）イメグリミン塩酸塩を500 mg含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が1錠中に500 mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、AQUARIUS3型）を用いて表5-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表5-5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:5.8 mm
回転盤回転数	30 rpm
本圧	20 kN

[0102] 実施例6：イメグリミン塩酸塩を500 mg含有する錠剤（6）

A. イメグリミン塩酸塩500 mgを含有する素錠の処方

表6-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 6-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

* 1 HPC-L : HPC-M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0103] B. 製造方法

(1) 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3) の調製

64.8 kg の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 2.16 kg の HPC-L を徐々に投入し、続いて 0.54 kg の HPC-M を徐々に投入して溶解させた。この液を 2 つ調製し、一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3) を合計 135 kg 調製した。

[0104] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 6-2 に記載の仕込量と表 6-3 に記載の製造条件で イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 6-2 に記載の仕込量の イメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（フロイント産業株式会社製、NFL O-120SJC 型）に投入し、排気温度が 55℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 6-2 に記載の仕込量の 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 45℃ になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 1.4 mm、回転数 1400 rpm に設定した整粒機（パウレック製、コーミル 194S 型）を通して イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 6-2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (kg)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	97.5
	軽質無水ケイ酸	1
	クロスカルメロースナトリウム	2.06
	4 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3)	135

表 6-3 製造条件 (造粒)

項目	製造条件
ガン口径	1. 8 mm
ガン本数	3 本
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0. 5 MP a
給気温度	9 0 °C
給気風量	3 0 ~ 3 5 m ³ / m i n
スプレー速度	約 7 2 0 m L / m i n

[0105] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 6-4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造をした。800 L のコンテナに、表 6-4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 6-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを軽く混合して加え、コンテナ混合機 (山崎金属機械製、タンブラーブレンダー) を用いて 12 rpm で 5 分間混合した。

表 6-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (kg)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	99.6
	軽質無水ケイ酸	1.015
	ステアリン酸マグネシウム	1.015

[0106] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、AQUARIUS 3 型) を用いて表 6-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 6-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:5.8 mm
回転盤回転数	30 rpm
本圧	20 kN

[0107] (5) フィルムコーティング液 (1) の調製

55. 2 kg の精製水を SUS 製のタンクにとり、攪拌しながら 4.8 kg の OPADRY™ tm 07F28588 WHITE を徐々に投入し、分散・溶解させた。この液を目開き 106 μ m のスクリーンを通して、フィルムコーティング液 (1) とした。

[0108] (6) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有するフィルムコーティング錠の製造

表 6-6 に記載の条件で イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有するフィルムコーティング錠を製造した。まず、82.5 kg の素錠をコーティング機 (フロイント産業株式会社製、AQC-170FS 型) に投入し、コーティングパンを寸動回転させながら、表 6-6 の条件で排気温度が 50℃ になるまで加温した。続いて、コーティングパンを 4 rpm で回転させながら、表 6-6 の条件でフィルムコーティング液 (1) をスプレーし、被膜量が約 14 mg になるまでフィルムコーティングした。その後、コーティングパンを 2 rpm で回転させながら排気温度が 55℃ になるまで乾燥し、21.38 g のタルクを散布した。

表 6-6 製造条件 (フィルムコーティング)

項目	製造条件
ガン本数	5 本
スプレーエア圧	0.5 MPa
アトマイズエア流量	130 NL/min
パターンエア流量	60 NL/min
錠剤—ガン先距離	約 33 cm
ガンの間隔	12 cm
給気温度	69℃
給気風量	35 m ³ /min
スプレー速度	約 270 mL/min

[0109] 実施例 7 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (7)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 7-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 7-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.1	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.53	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.72	5.0
	造粒顆粒小計	543.35	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.45	100

* 1 HPC-L : HPC-M = 3 : 5 : 1.5 の割合で使用した。

[0110] B. 製造方法

(1) 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (4) の調製

23284.9 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 679.0 g の HPC-L を徐々に投入し、続いて 291.2 g の HPC-M を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (4) を調製した。

[0111] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 7-2 に記載の仕込量と表 7-3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 7-2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (フロイント産業株式会社製、NFLF-30 型) に投入し、排気温度が 35℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 7-2 に記載の仕込量の 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (4) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 45℃ になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 1.4 mm、回転数 1400 rpm に設定した整粒機 (パウレック製、コーミル 194 S

型)を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 7-2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	17500
	軽質無水ケイ酸	178.51
	クロスカルメロースナトリウム	368.56
	4 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (4)	24255

表 7-3 製造条件 (造粒)

項目	製造条件
ガン口径	1.8 mm
ガン本数	1 本
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.5 MPa
給気温度	80~89℃
給気風量	8~9 m ³ /min
スプレー速度	131~180 mL/min

[0112] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 7-4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造をした。110 L のコンテナに、表 7-4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 7-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、コンテナ混合機 (ピックステクニカ製、ピックスブレンダー) を用いて 20 rpm で 10 分間混合した。続いて、110 L のコンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらにコンテナ混合機 (ピックステクニカ製、ピックスブレンダー) を用いて 20 rpm で 5 分間混合した。

表 7-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	16978
	軽質無水ケイ酸	173.4
	ステアリン酸マグネシウム	173.4

[0113] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、AQUARIUS 3 型) を用いて表 7-5 の条件で打

錠し、素錠を製造した。

表 7-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	30 rpm
本圧	12 kN

[0114] 実施例 8 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (8)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 8-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 8-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	89.7
	軽質無水ケイ酸	5.16	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.57	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	30.65	5.5
	造粒顆粒小計	546.38	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	557.48	100

* 1 HPC-L を使用した。

[0115] B. 製造方法

(1) 6.5 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2) の調製

1870 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 130 g の HPC-L を徐々に投入し、溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、6.5 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2) を調製した。

[0116] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 8-2 に記載の仕込量と表 8-3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 8-2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-01 型) に投入し、排気温度が 36℃ になるまで流動させながら混合した。続いて、流動さ

せながら表８－２記載の仕込量の６．５ｗｔ％ヒドロキシプロピルセルロース溶液（２）をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が４５℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き１．４ｍｍ、回転数１４００ｒｐｍに設定した整粒機（パウレック製、コーミル１９４Ｓ型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表８－２ 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	700
	軽質無水ケイ酸	7.22
	クロスカルメロースナトリウム	14.79
	6.5 wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（２）	660.15

表８－３ 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	80℃
給気風量	55～70 m ³ /h r
スプレー速度	約12 g/min

[0117] （３）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表８－４に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。Ｖ１０型コンテナに、表８－４に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表８－４に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、Ｓ－５型）を用いて４０ｒｐｍで１０分間混合した。続いて、Ｖ１０型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機（筒井理化学器械株式会社製、Ｓ－５型）を用いて４０ｒｐｍで５分間混合した。

表 8-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	671.07
	軽質無水ケイ酸	6.82
	ステアリン酸マグネシウム	6.82

[0118] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、AQUARIUS 3 型) を用いて表 8-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 8-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:5.8 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0119] 実施例 9 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (9)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 9-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 9-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ヒプロメロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

* 1 TC-5R™を使用した。

[0120] B. 製造方法

(1) 4 wt % ヒプロメロース溶液 (1) の調製

1920 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 80 g の TC-5R™ を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し

、4 w t %ヒプロメロース溶液（2）を調製した。

[0121] （2）イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表9－2に記載の仕込量と表9－3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表9－2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（マルチプレックスMP－01型）に投入し、2分間流動させながら混合した。続いて、混合しながら表9－2に記載の仕込量の4 w t %ヒプロメロース溶液（1）をスプレーした。さらに、乾燥した後、目開き1.4 mm、回転数1400 r p mに設定した整粒機（パウレック製、コーミル194 S型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表9－2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3.08
	クロスカルメロースナトリウム	6.34
	4 w t %ヒプロメロース溶液（1）	415.5

表9－3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	少量容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MP a
給気温度	80℃
給気風量	50～55 m ³ /h r
スプレー速度	約10 g/min

[0122] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表9－4に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。表9－4に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒が入ったポリ袋に、表9－4に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を投入し、2分間振り混ぜた。その後、表9－4に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに1分間振り混ぜて混合した。

表 9-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	257.45
	軽質無水ケイ酸	2.62
	ステアリン酸マグネシウム	2.63

[0123] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、VELA 2 型) を用いて表 9-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 9-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0124] 実施例 10 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (10)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 10-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 10-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ポリビニルアルコール ^{*1}	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

*1 GohsenolTMEG-05P を使用した。

[0125] B. 製造方法

(1) 4 wt % ポリビニルアルコール溶液 (1) の調製

1920 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、加熱し沸騰させた。加熱した精製水を攪拌しながら 80 g の GohsenolTMEG-05P を徐

々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、精製水を加えて溶液が2000gになるよう補正し、4wt%ポリビニルアルコール溶液（1）を調製した。

[0126] （2）イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表10-2に記載の仕込量と表10-3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表10-2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（マルチプレックスMP-01型）に投入し、3分間流動させながら混合した。続いて、混合しながら表10-2記載の仕込量の4wt%ポリビニルアルコール溶液（1）をスプレーした。さらに、乾燥した後、目開き1.4mm、回転数1400rpmに設定した整粒機（パウレック製、コーミル194S型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表10-2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3.08
	クロスカルメロースナトリウム	6.34
	4wt%ポリビニルアルコール溶液（1）	415.5

表10-3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	少量容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1MPa
給気温度	80℃
給気風量	50~90m ³ /hr
スプレー速度	約10g/min

[0127] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表10-4に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造をした。表10-4に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆

粒が入ったポリ袋に、表 10-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を投入し、2 分間振り混ぜた。その後、表 10-4 に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに 1 分間振り混ぜて混合した

表 10-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	262.56
	軽質無水ケイ酸	2.68
	ステアリン酸マグネシウム	2.68

[0128] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、VELA 2 型) を用いて表 10-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 10-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0129] 実施例 11 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (11)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 11-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 11-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.17
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.93
	クロスポビドン	10.55	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計)	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計)	554.5	100

*1 HPC-L : HPC-M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0130] B. 製造方法

(1) 4 wt %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (5) の調製

2880 gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら95.9 gのHPC-Lを徐々に投入し、続いて24 gのHPC-Mを徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (5) を調製した。

[0131] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表11-2に記載の仕込量と表11-3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表11-2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスボビドンを流動層造粒乾燥機（株式会社パウレック製、マルチプレックスMP-01型）に投入し、排気温度が38℃になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表11-2記載の仕込量の4 wt %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (5) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が45℃になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き1.4 mm、回転数1400 rpmに設定した整粒機（パウレック製、コーミル194 S型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表11-2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3.08
	クロスボビドン	6.33
	4 wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (5)	415.5

表11-3 製造条件 (造粒)

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	78-80℃
給気風量	55 m ³ /h r
スプレー速度	約10 g/min

[0132] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 1 1 - 4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。ポリエチレン製袋に、表 1 1 - 4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 1 - 4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、2 分間手混合した。続いて、ステアリン酸マグネシウムを投入し 1 分間手混合した。

表 1 1 - 4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	254. 4
	軽質無水ケイ酸	2. 61
	ステアリン酸マグネシウム	2. 61

[0133] (4) イメグリミン塩酸塩を 5 0 0 m g 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 5 0 0 m g 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、V E L A 2 型) を用いて表 1 1 - 5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1 1 - 5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	17 kN

[0134] 実施例 1 2 : イメグリミン塩酸塩を 5 0 0 m g 含有する錠剤 (1 2)

A. イメグリミン塩酸塩 5 0 0 m g を含有する素錠の処方

表 1 2 - 1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 1 2 - 1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.17
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.93
	デンプングリコール酸ナトリウム	10.55	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計)	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計)	554.5	100

* 1 H P C - L : H P C - M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0135] B. 製造方法

(1) 4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (6) の調製

2 8 8 0 g の精製水を S U S 製のビーカーにとり、攪拌しながら 9 5 . 9 9 g の H P C - L を徐々に投入し、続いて 2 4 g の H P C - M を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (6) を調製した。

[0136] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 1 2 - 2 に記載の仕込量と表 1 2 - 3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 1 2 - 2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウムを流動層造粒乾燥機 (株式会社パウレック製、マルチプレックス M P - 0 1 型) に投入し、排気温度が 3 9 ° C になるまで流動させながら混合した。続いて、流動させながら表 1 2 - 2 に記載の仕込量の 4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (6) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 4 5 ° C になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 1 . 4 m m 、回転数 1 4 0 0 r p m に設定した整粒機 (パウレック製、コーミル 1 9 4 S 型) を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1 2 - 2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3.09
	デンプングリコール酸ナトリウム	6.32
	4 wt% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (6)	415.5

表 1 2 - 3 製造条件 (造粒)

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	80℃
給気風量	55 m ³ /h r
スプレー速度	約 10 g/min

[0137] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 1 2 - 4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。ポリエチレン製袋に、表 1 2 - 4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 2 - 4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、2 分間手混合した。続いて、ステアリン酸マグネシウムを投入し 1 分間手混合した。

表 1 2 - 4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	257.29
	軽質無水ケイ酸	2.64
	ステアリン酸マグネシウム	2.63

[0138] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、VELA 2 型) を用いて表 1 2 - 5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1 2 - 5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	17 kN

[0139] 実施例 1 3 : イメグリミン塩酸塩を 5 0 0 m g 含有する錠剤 (1 3)

A. イメグリミン塩酸塩 5 0 0 m g を含有する素錠の処方

表 1 3 - 1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 1 3 - 1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	84.57
	軽質無水ケイ酸	5.52	0.93
	クロスカルメロースナトリウム	44.33	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	29.55	5.0
	造粒顆粒小計)	579.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.9	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.9	1.0
	混合末および素錠小計)	591.2	100

* 1 H P C - L : H P C - M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0140] B. 製造方法

(1) 4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (7) の調製

2 8 8 0 g の精製水を S U S 製のビーカーにとり、攪拌しながら 9 5 . 9 g の H P C - L を徐々に投入し、続いて 2 4 g の H P C - M を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (7) を調製した。

[0141] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 1 3 - 2 に記載の仕込量と表 1 3 - 3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 1 3 - 2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (株式会社パウレック製、マルチプレックス M P - 0 1 型) に投入し、排気温度が 3 5 ° C になるまで流動させながら混合した。続いて、

流動させながら表 1 3 - 2 記載の仕込量の 4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (7) をスプレーした。その後、流動させながら排気温度が 4 5 ° C になるまで乾燥した後、容器から取り出した。さらに取り出した顆粒を目開き 1 . 4 m m 、回転数 1 4 0 0 r p m に設定した整粒機 (パウレック製、コーミル 1 9 4 S 型) を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1 3 - 2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3. 31
	クロスカルメロースナトリウム	26. 61
	4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (7)	443. 25

表 1 3 - 3 製造条件 (造粒)

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1 . 0 m m
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0 . 1 M P a
給気温度	8 0 ° C
給気風量	5 0 - 5 5 m ³ / h r
スプレー速度	約 1 0 g / m i n

[0142] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 1 3 - 4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。ポリエチレン製袋に、表 1 3 - 4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 3 - 4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、2 分間手混合した。続いて、ステアリン酸マグネシウムを投入し 1 分間手混合した。

表 1 3 - 4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	264. 95
	軽質無水ケイ酸	2. 71
	ステアリン酸マグネシウム	2. 71

[0143] (4) イメグリミン塩酸塩を500mg含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が1錠中に500mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELA2型）を用いて表13-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表13-5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	17 kN

[0144] 比較例1：イメグリミン塩酸塩を167mg含有する錠剤（14）

A. イメグリミン塩酸塩167mgを含有する素錠の処方

表14-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表14-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	167	30.1
	結晶セルロース	333	60.1
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

*1 HPC-L：HPC-M=4：1の割合で使用した。

[0145] B. 製造方法

(1) 4wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（8）の調製

1920gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら64gのHPC-Lを徐々に投入し、続いて16gのHPC-Mを徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液（8）を調製した。

[0146] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 1 4 - 2 に記載の仕込量と表 1 4 - 3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 1 4 - 2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（マルチプレックスMP-01 型）に投入し、3 分間流動させながら混合した。続いて、混合しながら表 1 4 - 2 に記載の仕込量の 4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（8）をスプレーした。さらに、乾燥した後、目開き 1. 4 m m、回転数 1 4 0 0 r p m に設定した整粒機（パウレック製、コーミル 1 9 4 S 型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1 4 - 2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	100. 2
	結晶セルロース	199. 8
	軽質無水ケイ酸	3. 1
	クロスカルメロースナトリウム	6. 33
	4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（8）	415. 5

表 1 4 - 3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	少量容器
ガン口径	1. 0 m m
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0. 1 M P a
給気温度	8 5 °C
給気風量	4 0 ~ 5 0 m ³ / h r
スプレー速度	約 1 0 g / m i n

[0147] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 1 4 - 4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造をした。表 1 4 - 4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒が入ったポリ袋に、表 1 4 - 4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を投入し、2 分間振り混ぜた。その後、表 1 4 - 4 に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに 1 分間振り混ぜて混合した。

表 1 4 - 4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	253.46
	軽質無水ケイ酸	2.59
	ステアリン酸マグネシウム	2.6

[0148] (4) イメグリミン塩酸塩を 1 6 7 m g 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 1 6 7 m g 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、V E L A 2 型) を用いて表 1 4 - 5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1 4 - 5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	12 kN

[0149] 比較例 2 : イメグリミン塩酸塩を 5 0 0 m g 含有する錠剤 (1 5)

A. イメグリミン塩酸塩 5 0 0 m g を含有する素錠の処方

表 1 5 - 1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 1 5 - 1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	91.2
	軽質無水ケイ酸	5.1	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.4	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース * 1	21.9	4.0
	造粒顆粒小計	537.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.5	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.5	1.0
	混合末および素錠小計	548.4	100

* 1 H P C - L : H P C - M = 3 : 1 の割合で使用した。

[0150] B. 製造方法

(1) 4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (9) の調製

1 1 5 2 g の精製水を S U S 製のビーカーにとり、攪拌しながら 3 6 g の H P C - L を徐々に投入し、続いて 1 2 g の H P C - M を徐々に投入して溶

解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（9）を調製した。

[0151] （2）イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 1 5 - 2 に記載の仕込量と表 1 5 - 3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 1 5 - 2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機（マルチプレックス MP - 0 1 型）に投入し、3 分間流動させながら混合した。続いて、混合しながら表 1 5 - 2 に記載の仕込量の 4 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液（9）をスプレーした。さらに、乾燥した後目開き 1 . 4 m m、回転数 1 4 0 0 r p m に設定した整粒機（パウレック製、コーミル 1 9 4 S 型）を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 1 5 - 2 仕込量（造粒）

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	1000
	軽質無水ケイ酸	10.2
	クロスカルメロースナトリウム	20.8
	4 w t % ヒドロキシプロピルセルロース溶液（9）	1095

表 1 5 - 3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1 . 0 m m
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0 . 1 M P a
給気温度	8 0 ° C
給気風量	5 5 ~ 7 0 m ³ / h r
スプレー速度	約 1 2 g / m i n

[0152] （3）イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 1 5 - 4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造をした。V 1 0 型コンテナに、表 1 5 - 4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 5 - 4 に記載の仕込量の軽質

無水ケイ酸を加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40rpmで10分間混合した。続いて、V10型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機（筒井理化学器械株式会社製、S-5型）を用いて40rpmで5分間混合した。

表15-4 仕込量（混合）

	成分名	仕込量(g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	479.34
	軽質無水ケイ酸	4.91
	ステアリン酸マグネシウム	4.91

[0153] (4) イメグリミン塩酸塩を500mg含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が1錠中に500mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、AQUARIUS3型）を用いて表15-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表15-5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:6.5 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0154] 比較例3：イメグリミン塩酸塩を500mg含有する錠剤（16）

A. イメグリミン塩酸塩500mgを含有する素錠の処方

表16-1の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表16-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	91.2
	軽質無水ケイ酸	5.1	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.4	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	21.9	4.0
	造粒顆粒小計	537.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.5	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.5	1.0
	混合末および素錠小計	548.4	100

*1 HPC-Lを使用した。

[0155] B. 製造方法

(1) 5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3) の調製

1900 gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら100 gのHPC-Lを徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3) を調製した。

[0156] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表16-2に記載の仕込量と表16-3に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表16-2に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (マルチプレックスMP-01型) に投入し、排気温度が31℃になるまで混合した。続いて、混合しながら表16-2に記載の仕込量の5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3) をスプレーした。さらに、乾燥した後、目開き1.4 mm、回転数1400 rpmに設定した整粒機 (パウレック製、コーミル194S型) で整粒してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。この造粒顆粒を2つ製造した。

表16-2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	700
	軽質無水ケイ酸	7.14
	クロスカルメロースナトリウム	14.56
	5 w t %ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (3)	613.2

表16-3 製造条件 (造粒)

項目	製造条件
使用コンテナ	標準容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	78℃
給気風量	55~65 m ³ /h r
スプレー速度	約10~12 g/min

[0157] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 1 6 - 4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。V 1 0 型コンテナに、表 1 6 - 4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を投入し、続いて表 1 6 - 4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を加え、混合機（筒井理化学器械株式会社製、S - 5 型）を用いて 4 0 r p m で 1 0 分間混合した。続いて、V 1 0 型コンテナにステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに混合機（筒井理化学器械株式会社製、S - 5 型）を用いて 4 0 r p m で 5 分間混合した。

表 1 6 - 4 仕込量（混合）

	成分名	仕込量(g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	979.99
	軽質無水ケイ酸	10
	ステアリン酸マグネシウム	9.99

[0158] （４）イメグリミン塩酸塩を 5 0 0 m g 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 5 0 0 m g 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、A Q U A R I U S 3 型）を用いて表 1 6 - 5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 1 6 - 5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:17.5 mm、短径:7.0 mm、R:6.5mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	14 kN

[0159] 比較例 4 : イメグリミン塩酸塩を 5 0 0 m g 含有する錠剤（1 7）

A. イメグリミン塩酸塩 5 0 0 m g を含有する素錠の処方

表 1 7 - 1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 17-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ポビドン*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

*1 Kollidon™ K30を使用した。

[0160] B. 製造方法

(1) 4 wt %ポビドン溶液 (1) の調製

1920 gの精製水をSUS製のビーカーにとり、攪拌しながら80 gのKollidon™ K30を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt %ポビドン溶液 (1) を調製した。

[0161] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 17-2 に記載の仕込量と表 17-3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 17-2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (マルチプレックスMP-01型) に投入し、3分間流動させながら混合した。続いて、混合しながら表 17-2 に記載の仕込量の4 wt %ポビドン溶液 (1) をスプレーした。さらに、乾燥した後、目開きが1000 μmの篩を通した後、目開き1.4 mm、回転数1400 rpmに設定した整粒機 (パウレック製、コーミル194S型) を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 17-2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3.09
	クロスカルメロースナトリウム	6.33
	4 wt%ポビドン溶液 (1)	415.5

表 17-3 製造条件（造粒）

項目	製造条件
使用コンテナ	少量容器
ガン口径	1.0 mm
ガン高さ	中
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1 MPa
給気温度	85~90℃
給気風量	45~50 m ³ /h r
スプレー速度	約 10 g/min

[0162] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 17-4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。表 17-4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒が入ったポリ袋に、表 17-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を投入し、2 分間振り混ぜた。その後、表 17-4 に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに 1 分間振り混ぜて混合した。

表 17-4 仕込量（混合）

	成分名	仕込量(g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	260.09
	軽質無水ケイ酸	2.67
	ステアリン酸マグネシウム	2.66

[0163] (4) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELA 2 型）を用いて表 17-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 17-5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	12 kN

[0164] 比較例 5 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤（18）

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 18-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 18-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.9
	ヒドロキシプロピルセルロース ^{*1}	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	532.85	96.1
混合成分	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

^{*1} HPC-L : HPC-M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0165] B. 製造方法

(1) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 18-1 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース (3.32 g の HPC-M と 13.3 g の HPC-L) を高速攪拌造粒機 (株式会社パウレック製、FM-VG-05 型) に投入し、表 18-3 に記載の条件で 2 分間混合した。続いて、混合しながら表 18-2 に記載の仕込量の精製水をパウレック標準スプレーガンを用いてスプレーした後、2 分間混合した。攪拌造粒機 (株式会社パウレック製、FM-VG-05 型) から取り出し、目開きが 1000 μm の篩を通した後、流動層造粒乾燥機 (株式会社パウレック製、マルチプレックス MP-01 型) へ投入した。表 18-2 に記載の条件で流動させながら乾燥を行い、目開き 710 μm の篩を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表 18-2 仕込量 (造粒)

	成分名	仕込量 (g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	3.09
	ヒドロキシプロピルセルロース ^{*1}	16.62
	精製水	16.83

^{*1} HPC-L : HPC-M = 4 : 1 の割合で使用した。

表 18-3 製造条件 (造粒)

	項目	製造条件
パーティカルグラニューレーター	ブレード	ストレート
	ブレード回転数	400 rpm
	クロススクリー回転数	3000 rpm
	スプレー時間	約 1 分
	スプレーエア圧	0.05 MPa
流動層造粒乾燥機	給気温度	80℃
	給気風量	45 m ³ /h r

[0166] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 18-4 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。表 18-4 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒が入ったポリ袋に、表 18-4 に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを投入し、2 分間振り混ぜた。その後、表 18-4 に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに 1 分間振り混ぜて混合した。

表 18-4 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	236.65
	クロスカルメロースナトリウム	4.7
	軽質無水ケイ酸	2.47
	ステアリン酸マグネシウム	2.46

[0167] (3) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、VELA 2 型) を用いて表 18-5 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 18-5 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	12 kN

[0168] 比較例 6 : イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤 (19)

A. イメグリミン塩酸塩 500 mg を含有する素錠の処方

表 19-1 の組成からなる混合末および素錠を製造した。

表 19-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
混合成分	イメグリミン塩酸塩	500	90.2
	軽質無水ケイ酸	10.7	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

*1 HPC-L : HPC-M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0169] B. 製造方法

(1) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表 19-2 に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末を製造した。表 19-2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムをポリ袋に投入し、2 分間振り混ぜた。その後、表 19-2 に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに 1 分間振り混ぜて混合した。

表 19-2 仕込量 (混合)

	成分名	仕込量 (g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩	300
	軽質無水ケイ酸	6.42
	ヒドロキシプロピルセルロース	16.62
	クロスカルメロースナトリウム	6.33
	ステアリン酸マグネシウム	3.33

[0170] (2) イメグリミン塩酸塩を 500 mg 含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が 1 錠中に 500 mg 含有するようにロータリー式打錠機 (菊水製作所製、VELA 2 型) を用いて表 19-3 の条件で打錠し、素錠を製造した。

表 19-3 製造条件 (打錠)

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	12 kN

[0171] 比較例 7 : イメグリミン塩酸塩を 388 mg 含有する錠剤 (20)

A. イメグリミン塩酸塩 388 mg を含有する素錠の処方

表 20-1 の組成からなる造粒顆粒、混合末および素錠を製造した。

表 20-1 処方

	成分名	処方	
		(mg)	(wt%)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	388.16	70.0
	結晶セルロース	111.84	20.17
	軽質無水ケイ酸	5.15	0.93
	クロスカルメロースナトリウム	10.55	1.9
	ヒドロキシプロピルセルロース*1	27.7	5.0
	造粒顆粒小計	543.4	98.0
混合成分	軽質無水ケイ酸	5.55	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.0
	混合末および素錠小計	554.5	100

* 1 HPC-L : HPC-M = 4 : 1 の割合で使用した。

[0172] B. 製造方法

(1) 4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (10) の調製

1920 g の精製水を SUS 製のビーカーにとり、攪拌しながら 64 g の HPC-L を徐々に投入し、続いて 16 g の HPC-M を徐々に投入して溶解させた。一昼夜静置した後、再度攪拌し、4 wt % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (10) を調製した。

[0173] (2) イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒の製造

表 20-2 に記載の仕込量と表 20-3 に記載の製造条件でイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒を製造した。まず、表 20-2 に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムを流動層造粒乾燥機 (マルチプレックス MP-01 型) に投入

し、3分間流動させながら混合した。続いて、混合しながら表20-2記載の仕込量の4wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(10)をスプレーした。さらに、乾燥した後、目開き1.4mm、回転数1400rpmに設定した整粒機(パウレック製、コーミル194S型)を通してイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒とした。

表20-2 仕込量(造粒)

	成分名	仕込量(g)
造粒成分	イメグリミン塩酸塩	232.9
	結晶セルロース	67.10
	軽質無水ケイ酸	3.09
	クロスカルメロースナトリウム	6.33
	4wt%ヒドロキシプロピルセルロース溶液(10)	415.5

表20-3 製造条件(造粒)

項目	製造条件
使用コンテナ	少量容器
ガン口径	1.0mm
ガン高さ	下
スプレー形式	トップスプレー
スプレー圧力	0.1MPa
給気温度	80℃
給気風量	55m ³ /hr
スプレー速度	約10g/min

[0174] (3) イメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造

表20-4に記載の仕込量でイメグリミン塩酸塩を含有する混合末の製造をした。表20-4に記載の仕込量のイメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒が入ったポリ袋に、表20-4に記載の仕込量の軽質無水ケイ酸を投入し、2分間振り混ぜた。その後、表20-4に記載の仕込量のステアリン酸マグネシウムを投入し、さらに1分間振り混ぜて混合した。

表20-4 仕込量(混合)

	成分名	仕込量(g)
混合成分	イメグリミン塩酸塩を含有する造粒顆粒	251.45
	軽質無水ケイ酸	2.57
	ステアリン酸マグネシウム	2.57

[0175] (4) イメグリミン塩酸塩を388 mg含有する素錠の製造

イメグリミン塩酸塩が1錠中に388 mg含有するようにロータリー式打錠機（菊水製作所製、VELA2型）を用いて表20-5の条件で打錠し、素錠を製造した。

表20-5 製造条件（打錠）

項目	製造条件
杵形状	長径:16.0 mm、短径:6.5 mm、R:4.1 mm
回転盤回転数	20 rpm
本圧	17 kN

[0176] 試験例1：混合末のかさ密度

実施例1～13及び比較例1、2、4～7について混合末のかさ密度を測定した。かさ密度は25 mLメスシリンダーまたは50 mLメスシリンダーに約10 gの混合末を緩やかに流入させ、粉面高さの目盛りを読み取り、下記式より算出した。その結果を表21に示す。

＜かさ密度の計算式＞

かさ密度（g/mL）＝試料採取量（g）／粉面の高さの目盛り（mL）

表 2 1 かさ密度の測定結果

	かさ密度
実施例1	0. 35 g/mL
実施例2	0. 36 g/mL
実施例3	0. 51 g/mL
実施例4	0. 37 g/mL
実施例5	0. 43 g/mL
実施例6	0. 38 g/mL
実施例7	0. 45 g/mL
実施例8	0. 37 g/mL
実施例9	0. 39 g/mL
実施例10	0. 36 g/mL
実施例11	0. 47 g/mL
実施例12	0. 47 g/mL
実施例13	0. 48 g/mL
比較例1	0. 29 g/mL
比較例2	0. 48 g/mL
比較例3	
比較例4	0. 45 g/mL
比較例5	0. 57 g/mL
比較例6	0. 45 g/mL
比較例7	0. 46 g/mL

[0177] 試験例 2 : 打錠性の評価と素錠の形状、硬度、摩損度の測定

実施例 1 ～ 1 3 および比較例 1 ～ 7 について、打錠性を評価し、素錠の厚み、硬度及び摩損度を測定した。素錠の厚みおよび硬度は E R W E K A 製の M u l t i C h e c k 5 を使用し、5 錠または 1 0 錠の平均値を記載した。また、錠剤の摩損度試験は日本薬局方に記載の試験法に従い、富山産業製の F R I A B I L A T O R T F T - 1 2 0 0 を使用して測定した。測定結果を表 2 2 に示す。

表 2 2 素錠の形状、硬度、摩損度の測定結果

	打錠性	素錠の形状 (mm)			素錠の硬度	摩損度試験結果	
		長径	短径	厚み		摩損度	キャッピング錠数
実施例1	—	17.5	7.0	5.20	131 N	0.08%	0/12錠
実施例2	—	17.5	7.0	5.07	133 N	0.17%	0/12錠
実施例3	—	17.5	7.0	5.72	62 N	0.10%	0/12錠
実施例4	—	17.5	7.0	5.22	124 N	0.06%	0/12錠
実施例5	—	17.5	7.0	5.11	85 N	0.17%	0/12錠
実施例6	—	17.5	7.0	5.13	110 N	0.10%	0/12錠
実施例7	—	17.5	7.0	5.70	60 N	0.00%	0/12錠
実施例8	—	17.5	7.0	5.19	124 N	0.09%	0/12錠
実施例9	—	16.0	6.5	6.22	106 N	0.12%	0/12錠
実施例10	—	16.0	6.5	6.28	152 N	0.06%	0/12錠
実施例11	—	16.0	6.5	6.29	125 N	0.40%	0/12錠
実施例12	—	16.0	6.5	6.27	121 N	0.34%	0/12錠
実施例13	—	16.0	6.5	6.80	127 N	0.23%	0/12錠
比較例1	—	16.0	6.5	5.52	274 N	0.0%	0/12錠
比較例2	+	17.5	7.0	5.62	34 N	1.46%	11/12錠
比較例3	+	17.5	7.0	5.59	64 N	0.56% (1.98%)* ¹	1/12錠 (6/12錠)* ¹
比較例4	++						
比較例5	++						
比較例6	++						
比較例7	—	16.0	6.5	6.33	143 N	0.24%	0/12錠

* 1 日本薬局方に規定された試験時間は4分（100回転）であるが、さらに6分間を追加して合計10分（250回転）させた試験結果を示した。
 —：キャッピングの傾向を認めなかった。
 +：キャッピングの傾向を認めたが、サンプルの取得は可能であった。
 ++：キャッピングの傾向が強く認められ、安定して打錠できなかった。

表 2 2 より、実施例 1 ～ 1 3 は良好な強度を示しており、医薬品として流通させるに十分にたる強度を有していることが明らかとなった。一方で、比較例 2 及び比較例 3 はキャッピング錠が発生しており、日本薬局方の錠剤の摩損度試験法の判定基準における物理的強度の指標である 1. 0 % 以下を満たすことができず、錠剤として市場に提供することが困難であることが明らかとなった。なお、比較例 4 ～ 6 についてはキャッピングにより打錠することができなかった。この結果から、イメグリミンは圧縮成形性が悪く、錠剤

中の薬物含有割合が高くなると打錠障害（キャッピング）が発生しやすいことが分かった。また、錠剤の高薬物含量化させる際に通常選択される攪拌造粒法を用いて製造すると、キャッピングが発生しやすいことが分かった。通常、流動層造粒法は薬物含有割合が高くなると、流動層造粒機内で流動不良が起こり、造粒が難しくなるため、薬物高含有化させる際には用いられない。一方で、イメグリミンでは、処方中に崩壊剤を添加することで、高薬物含有量処方でも流動層造粒機内で流動させることが出来た。また、水溶性高分子結合剤は多量に使用すると、粗大粒が発生し、打錠性や錠剤の溶出性が悪化することが知られているが、あえて水溶性高分子結合剤であるヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを比較的多量用いることにより、打錠障害が起きない小型化錠剤を製造することが出来た。

[0178] 試験例 3：想定される一日当たりの投与製剤数

想定される一日当たりの投与製剤数を表 23 に示す。比較例についてはキャッピングにより安定して打錠できなかったため、混合末をカプセルに充填すると仮定して以下の式から算出した。なお、算出した投与製剤数は小数点第 1 位を切り上げて整数で算出した。

＜カプセル剤の投与製剤数の計算式＞

投与製剤数 = 2000 mg に相当する混合末の質量 (g) / かさ密度 (g / mL) / カプセルボディの容量 (mL)

＜カプセルの大きさ＞

1 号カプセル

ボディの容積 (mL) : 約 0.50

結合時の全長 (mm) : 約 19.4

ボディの外径 (mm) : 約 6.63

2 号カプセル

ボディの容積 (mL) : 約 0.37

結合時の全長 (mm) : 約 18.0

ボディの外径（mm）：約6.07

表23 一日当たりの投与製剤数

	1日投与量が2000 mgの場合の投与製剤数		
	錠剤	1号カプセル剤	2号カプセル剤
実施例1	4錠	13カプセル	18カプセル
実施例2	4錠	13カプセル	17カプセル
実施例3	4錠	9カプセル	12カプセル
実施例4	4錠	12カプセル	17カプセル
実施例5	4錠	11カプセル	14カプセル
実施例6	4錠	12カプセル	16カプセル
実施例7	4錠	11カプセル	14カプセル
実施例8	4錠	13カプセル	17カプセル
実施例9	4錠	12カプセル	16カプセル
実施例10	4錠	13カプセル	17カプセル
実施例11	4錠	10カプセル	13カプセル
実施例12	4錠	10カプセル	13カプセル
実施例13	4錠	10カプセル	14カプセル
比較例1	12錠	46カプセル	62カプセル
比較例2		10カプセル	13カプセル
比較例3			
比較例4		10カプセル	14カプセル
比較例5		8カプセル	11カプセル
比較例6		10カプセル	14カプセル
比較例7	6錠	13カプセル	17カプセル

表23に示されるように、本願により、明らかに一日当たりの投与製剤数を減らすことができ、これにより、生産性の向上及び服薬アドヒアランスの向上が見込まれる。

[0179] 試験例4：溶出試験

実施例1～実施例13および比較例7で製造した錠剤について、日本薬局方一般試験法 溶出試験法に従い、以下の条件で溶出試験を実施した。

<溶出試験条件>

方法：日本薬局方一般試験法の溶出試験法（回転バスケット法）

回転数：100rpm

試験液量：900mL

試験液温度：37℃±0.5℃

試験液：溶出試験第2液

試験数：N = 3 以上

<試料溶液の調製>

試験液 900 mLを入れた試験器に錠剤を入れ、試験開始 30 分後に 10 mL のシリンジ用いて試験液を 5 mL 採取し、ミリポア社メンブレンフィルター (MilliLex LG 0.2 μ m $\times$ 25 mm) 用いてゆっくりとろ過する。初めのろ液 1 mL 以上を除き、これを試料溶液の検体とした。

<標準溶液の調製>

イメグリミン塩酸塩を 50 mL 容メスフラスコに 27.78 mg 秤量し、溶出試験第2液を用いて溶解させた。これを標準溶液の検体とした。

<高速液体クロマトグラフィー分析条件>

高速液体クロマトグラフィー 装置：島津製作所製 UFLC-XR

検出波長：240 nm

カラム：Phenomenex製、Luna PFP (2) 150 mm $\times$ 4.6 mm I.D. 粒子径 3 μ m

移動相：水／メタノール／トリフルオロ酢酸混液 (1000／250／1)

分析時間：6 分

流量：1.2 mL/min

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

注入量：2 μ L

サンプルクーラー温度：25 $^{\circ}$ C

シリンジ洗浄液：メタノール／水混液 (1／4)

[0180] 溶出試験結果を表 24 に示す。

表 2 4 溶出試験結果

	錠剤	平均溶出率 (%)	
		30分時点	60分時点
実施例1	素錠	100.8%	101.5%
実施例2	素錠	98.2%	99.5%
実施例3	素錠	94.8%	97.5%
実施例4	素錠	99.9%	101.3%
実施例5	素錠	97.1%	100.7%
実施例6	素錠	97.6%	103.1%
	フィルムコーティング錠	99.5%	103.0%
実施例7	素錠	89.9%	101.4%
実施例8	素錠	100.0%	100.7%
実施例9	素錠	103.8%	103.7%
実施例10	素錠	103.9%	104.6%
実施例11	素錠	102.2%	102.7%
実施例12	素錠	101.8%	102.2%
実施例13	素錠	97.3%	102.4%
比較例7	素錠	73.6%	102.1%

表 2 4 に示したとおり、本発明の素錠または F C 錠の溶出は速やかであり、生体内での高い吸収性が見込まれる。また、フィルムコーティングの有無は溶出性に影響しなかった。水溶性高分子結合剤は多量に使用すると、粗大粒が発生し、打錠性や錠剤の溶出性が悪化することが知られているが、本発明ではあえて水溶性高分子結合剤であるヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを比較的少量に用いることにより、打錠障害が起きない良好な溶出性を示す小型化錠剤を製造することが出来た。

産業上の利用可能性

[0181] 流動層造粒法を用いて製造し、崩壊剤と、水溶性結合剤として高割合のヒドロキシプロセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される 1 種または 2 種以上を含有することを特徴とする本願発明により、小型かつ溶出性に優れたイメグリミンの錠剤を、安定生産することが可能となることを見出した。これにより、より効果的かつ、より高い服薬継続率をもたらす錠剤を安定的に提供することが可

能になり、より優れた糖尿病治療が可能となる。