

明 細 書

発明の名称： 腸溶錠

技術分野

[0001] 本発明は、腸溶錠に関する。

背景技術

[0002] 医薬品の薬効成分の中には、酸性条件下で不安定であるため、通常の製剤を経口投与した場合、胃酸により分解されてしまう等により、十分な薬効を示さなくなる成分がある。

一方、潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患の治療薬においては、薬効成分が患部である腸管内で製剤から放出されるのが望ましい。このような薬効成分を配合した医薬品製剤として、腸溶錠等の腸溶性製剤がある。

[0003] 例えば、炎症性腸疾患の治療薬である5-アミノサリチル酸（メサラジン）やサラゾスルファピリジンは、腸溶性製剤、注腸剤、坐剤等の製剤が市販され、広く使用されている。このような製剤のうち、腸溶錠は、経口投与による服用性、携帯性、品質管理等の点が優れており、汎用されている。かかる腸溶錠としては、溶出試験第2液(pH6.8)で溶解する一般的な腸溶性コーティング錠及びpH7以上で溶解する腸溶性コーティング錠が市販されている。このうち、pH7以上で溶解する腸溶性コーティング錠は、患部である下部消化管（回腸末端～大腸）に到達してから、薬効成分を放出するため、大腸の疾患に対して特に有用である。

[0004] また、胃粘膜保護作用、細胞保護作用を有するポラプレジンクは、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療剤として使用されているが、最近潰瘍性大腸炎や直腸粘膜障害に注腸剤が検討されている（非特許文献1～4）。ポラプレジンクの注腸療法において、内視鏡的に有意な改善が認められたのは注腸剤が届く範囲であり、従来の経口投与製剤では、大腸の下部に到達させることは困難である。従って、ポラプレジンクの潰瘍性大腸炎や直腸粘膜障害の治療においても、服薬コンプライアンス上からも、大腸に確実に到達し、患部に十分

に作用する大型の腸溶性コーティング製剤が望まれている。

- [0005] また、他の腸溶性コーティング製剤に関する技術としては、腸溶性コーティングとpH依存性溶解コーティングの二重腸溶性コーティング技術が報告されている（特許文献1及び2）。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特表2001-502333号公報

特許文献2：特表2005-510539号公報

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365521.2013.863963>

非特許文献2：<http://ir.jikei.ac.jp/bitstream/10328/7851/1/KKN2011-89.pdf>

非特許文献3：The Journal of JASTRO 21(3/4): 149-154 2009

非特許文献4：<http://kaken.nii.ac.jp/pdf/2011/seika/C-19/34519/21591622seika.pdf>

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 例えば、5-アミノサリチル酸製剤の場合、400mg含有腸溶錠を1回3錠ずつ服用する必要があるため、1回1錠投与で済む錠剤が望まれている。しかし、薬効成分を多量含有する大型の錠剤であって、かつ耐衝撃性を有する腸溶錠を製造しようとする場合、被膜を厚くする必要があり、その際、薬物放出が遅延する問題がある。一方、被膜を薄くしたり、賦形剤の量を少なくすると十分な耐酸性が得られず、また耐衝撃性が低下するという問題がある。

したがって、本発明の課題は、多量の薬効成分を含有し、かつ腸溶性被膜を厚くすることなく、十分な耐衝撃性を有する腸溶錠を提供することにある

。

課題を解決するための手段

[0009] そこで本発明者は、多量の有効成分を配合した腸溶錠の腸溶性能及び耐衝撃性と、被膜組成との関係について種々検討した結果、特許文献 1 及び 2 のように腸溶性被膜を 2 層にするとコーティング操作時に錠剤破損が多数発生し、耐衝撃性を高めるため被膜層を 3 層にすると工程操作が煩雑となって工程時間が増し、技術的又はコストの面で本技術をそのまま大型の錠剤に適用するのは工業的に困難であった。また、各腸溶性被膜をそれぞれ適切に工程管理する必要が生じ、腸溶性の制御が困難であった。そこで、さらに検討を重ねた結果、水溶性高分子被膜と腸溶性被膜の 2 層コーティングとし、水溶性高分子被膜を内部被膜とし、かつそれらの被膜の合計量と被膜量を一定の範囲に調整することによって、下部消化管での安定した放出特性と耐衝撃性とを両立できることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、以下の〔1〕～〔10〕を提供するものである。

〔1〕 (A) 薬効成分を含有する重量 1000mg 以上の素錠、該素錠の表面に (B) 水溶性高分子含有被膜、及び当該水溶性高分子含有被膜の表面に (C) pH7 以上で溶解する腸溶性被膜を有する腸溶錠であって、被膜 (B) と被膜 (C) の合計量が $10 \sim 18 \text{ mg/cm}^2$ であり、被膜 (B) が $6 \sim 12 \text{ mg/cm}^2$ であり、被膜 (C) が $3 \sim 6 \text{ mg/cm}^2$ であることを特徴とする腸溶錠。

〔2〕 素錠 (A) の重量が、 $1000 \sim 1500 \text{ mg}$ である〔1〕記載の腸溶錠。

〔3〕 薬効成分の含有量が、 $700 \sim 1300 \text{ mg}$ である〔1〕または〔2〕記載の腸溶錠。

〔4〕 水溶性高分子が、水溶性セルロースエーテルから選ばれる 1 種または 2 種以上である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の腸溶錠。

〔5〕 pH7 以上で溶解する腸溶性被膜が、メタクリル酸コポリマーから選ばれる 1 種または 2 種以上の高分子で形成された被膜である〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の腸溶錠。

〔６〕腸溶錠の全重量が、１２００～１６００mgである〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の腸溶錠。

〔７〕薬効成分が、大腸疾患治療剤である〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の腸溶錠。

〔８〕薬効成分が、炎症性腸疾患治療剤である〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の腸溶錠。

〔９〕薬効成分が、５－アミノサリチル酸である〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の腸溶錠。

〔１０〕被膜（Ｂ）と被膜（Ｃ）の質量比（Ｂ／Ｃ）が１．０～２．５である〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の腸溶錠。

発明の効果

[0011] 本発明の腸溶錠は、１錠中に多量の薬効成分を含有しているにもかかわらず、良好な消化管下部放出特性を有し、かつ耐衝撃性に優れており、従来１回複数錠服用が必要だった製剤が１回１錠の服用で治療可能となった。

図面の簡単な説明

[0012] [図１]コーティング錠の落下試験結果（高さ６０cm）を示す図である。

[図２]外側コーティング量と腸液（pH 7. 2）溶出試験における製剤のラグ時間を示す図である。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の腸溶錠は、（Ａ）薬効成分を含有する重量１０００mg以上の素錠、該素錠の表面に（Ｂ）水溶性高分子含有被膜、及び該水溶性高分子含有被膜の表面に（Ｃ）pH 7 以上で溶解する腸溶性被膜を有する腸溶錠であって、被膜（Ｂ）と被膜（Ｃ）の合計量が１０～１８mg/cm²であり、被膜（Ｂ）が６～１２mg/cm²であり、被膜（Ｃ）が３～６mg/cm²であることを特徴とする。

[0014] 本発明の腸溶錠中の素錠（Ａ）は、薬効成分を含有する重量１０００mg以上の素錠である。薬効成分としては、非ステロイド系抗炎症剤、潰瘍治療剤、抗菌剤、ペプチド、タンパク質、ステロイド等の腸管で放出されるのが好

ましい薬物が挙げられ、特に下部消化管（回腸末端～大腸）で放出される薬物が好ましい。すなわち、炎症性腸疾患治療剤、大腸がん治療剤等が好ましい。このうち、大腸に作用することが好ましい薬物として、5-アミノサリチル酸（メサラジン）、サラゾスルファピリジン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、ポラプレジンクが挙げられ、このうち5-アミノサリチル酸がより好ましい。5-アミノサリチル酸は、潰瘍性大腸炎、クローン病等の炎症性腸疾患治療薬として用いられる。

[0015] 素錠（A）の重量は1000mg以上が好ましく、服用性、携帯性の点から、より好ましくは1000～1500mgであり、さらに好ましくは1200～1500mgである。また、素錠（A）中の薬効成分の含有量は、服用性、耐衝撃性、携帯性、用法の点から、700mg以上が好ましく、900～1300mgがより好ましく、1000～1300mgがさらに好ましい。

[0016] 素錠（A）には、薬効成分以外に通常の錠剤に配合される賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、流動化剤、矯味剤、矯臭剤、可塑剤等を配合することができる。これらの添加剤の合計含有量は、素錠（A）中に、100～600mgが好ましく、150～400mgがより好ましく、200～400mgがさらに好ましい。賦形剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール等の糖類、デンプン、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。好ましくは、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、更に好ましくは、結晶セルロースである。崩壊剤としては、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、更に好ましくは、デンプングリコール酸ナトリウムである。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム

、ステアリン酸カルシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。好ましくは、ステアリン酸カルシウム、タルク、更に好ましくは、ステアリン酸マグネシウムである。結合剤としては、デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ポビドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。好ましくは、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、更に好ましくは、ポビドン、ヒプロメロースである。また、必要に応じて流動化剤を添加しても良い。かかる流動化剤としては、軽質無水ケイ酸等の無水ケイ酸類が挙げられる。

[0017] 素錠（A）は、常法によって製造すればよく、直接粉末圧縮法、乾式顆粒圧縮法、半乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法のいずれでもよい。好ましくは、湿式造粒後に乾式で圧縮する方法である。

[0018] 素錠（A）の硬度は、耐衝撃性の点から、長径方向で160N以上が好ましく、170N以上がより好ましく、180N以上がさらに好ましく、160～300Nがさらに好ましく、170～300Nがさらに好ましい。硬度は硬度計（PHARMA TEST社製、PTB302等）によって測定できる。

[0019] 本発明の腸溶錠は、前記素錠（A）の表面に（B）水溶性高分子被膜を有する。この被膜（B）は、水溶性高分子被膜であり、腸溶性ではなく、通常の水溶性高分子を主成分とする被膜である。被膜（B）に用いられる水溶性高分子としては、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（ヒプロメロース）、ヒドロキシエチルセルロース等の水溶性セルロースエーテル、ポリエチレングリコール、ゼラチン、アルギン酸塩、デキストリン、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の水溶性ポリビニルアルコール誘導体等が挙げられる。このうち、水溶性セルロースエーテルが好ましく、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選ばれる１種又は２種以上が好ましい。

[0020] 被膜（Ｂ）を形成するには、前記水溶性高分子を含有する溶液を素錠（Ａ）に噴霧した後、乾燥すればよい。ここで、水溶性高分子を含有する溶液には、クエン酸トリエチル、ポリソルベート、ポリエチレングリコール等の可塑剤等を添加することができる。また、溶媒としては、水、エタノール、水－エタノール混液等が用いられる。

[0021] 本発明の腸溶錠は、前記被膜（Ｂ）の表面に、（Ｃ）pH 7 以上で溶解する腸溶性被膜を有する。この被膜（Ｃ）は、pH 7 以上で溶解することにより、本発明の腸溶錠中の薬効成分を下部消化管で溶出させるための被膜である。被膜（Ｃ）に用いられるpH 7 以上で溶解する腸溶性被膜を構成する高分子としては、メタクリル酸コポリマーが好ましく、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマーがより好ましく、メタクリル酸コポリマーＬ、メタクリル酸コポリマーＳ及びメタクリル酸コポリマーＬＤから選ばれる１種又は２種以上がさらに好ましい。さらに好ましくはメタクリル酸コポリマーＳ及びメタクリル酸コポリマーＬから選ばれる１種又は２種以上である。

[0022] 被膜（Ｃ）を形成するには、前記pH 7 以上で溶解する高分子を含有する溶液を、被膜（Ｂ）を形成した錠剤に噴霧した後、乾燥すればよい。ここで、pH 7 以上で溶解する高分子を含有する溶液には、クエン酸トリエチル等の可塑剤、タルク等の滑沢剤、色素等を添加することができる。また溶媒としては、水、エタノール、イソプロパノール、アセトン、及びこれらの混液等が用いられる。

[0023] 本発明の腸溶錠においては、被膜（Ｂ）と被膜（Ｃ）の合計量が $10 \sim 18 \text{ mg/cm}^2$ であり、被膜（Ｂ）が $6 \sim 12 \text{ mg/cm}^2$ であり、被膜（Ｃ）が $3 \sim 6 \text{ mg/cm}^2$ であることが、良好な腸溶性及び耐衝撃性を得る点で重要である。

被膜（Ｂ）と被膜（Ｃ）の合計量が 10 mg/cm^2 未満では十分な耐衝撃性が得られず、 18 mg/cm^2 を超えると、工程時間が増し、溶出時間が長くなりすぎ、適切な放出が得られなくなる。より好ましい当該合計量は、 $10 \sim 16 \text{ m}$

g/cm²であり、さらに好ましくは10～15 mg/cm²である。

[0024] 被膜（B）の量が6 mg/cm²未満では十分な耐衝撃性が得られず、12 mg/cm²を超えると相対的に被膜（C）の量が少なくなるため放出特性の制御が困難になる。より好ましい被膜（B）の量は6～11 mg/cm²であり、さらに好ましくは6～10 mg/cm²である。

[0025] 被膜（C）の量が3 mg/cm²未満では放出特性の制御が困難であり、6 mg/cm²を超えると相対的に被膜（B）の量が少なくなるため十分な耐衝撃性が得られない。より好ましい被膜（C）の量は4～6 mg/cm²である。

[0026] 被膜（B）と被膜（C）の質量比（B/C）は、工業性、耐衝撃性と放出性の制御の点から1.0～2.5が好ましく、さらに好ましくは1.5～2.5である。

[0027] また、本発明腸溶錠の全重量は、服用性の点から1060～1650が好ましく、1300～1600 mgがより好ましく、1350～1550 mgがさらに好ましい。

[0028] 本発明腸溶錠の硬度は、耐衝撃性の点から長径方向で250 N以上が好ましく、260 N以上がより好ましく、250～500 Nがより好ましく、260～450 Nがさらに好ましい。硬度は、硬度計（PHARMA TEST社製、PTB502等）によって測定できる。

[0029] また、本発明腸溶錠の形状は通常の間盤又は楕円状で、1つ又は2つ以上の曲率半径を有する丸みを帯びた錠剤であればよく、そのアスペクト比は耐衝撃性の点から1:1～22:9が好ましく、20～21:9～10がより好ましい。また、錠剤厚みは、6～8 mmが好ましく、6.5～8 mmがより好ましく、6.5～7.8 mmがさらに好ましく、7.2～7.6 mmがさらに好ましい。

実施例

[0030] 次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0031] （参考例1）

5-アミノサリチル酸（活性成分）85.7%、結晶セルロース約8.5～9.5%、デンプングリコール酸ナトリウム3%及びヒプロメロース1.5～2.5%を湿式造粒後、乾燥してステアリン酸マグネシウム約0.3%と混合した。この混合物をロータリー打錠機で活性成分1200mgを含む約1400mgの錠剤に圧縮成形した。形状は長径20.5mm×短径9.5mmである。素錠の硬度（硬度計、PHARMA TEST社製、PTB302又は502により測定）は、約240Nであった。

[0032]（比較例1）

参考例1に記載した素錠に次の処方のコーティング液をスプレーして、メタクリル酸コポリマーSの外側コーティング層を施した。

[0033] [表1]

構成成分	(質量%)
メタクリル酸コポリマーS	7.0
クエン酸トリエチル	1.4
タルク	1.0
色素	0.8
イソプロパノール	63.9
アセトン	21.9
精製水	4.0

[0034] ドラム容積約10Lのパンコーティング機でコーティングした結果を（表2）に示す。

[0035] [表2]

内側コーティングなし試験結果(良品数 / 試験数)

試験項目		耐酸性 (pH1.2, 2時間)	落下試験 (30cm×10回)	破損錠率 (%)
外側層 メタクリル酸コポリマーS量 (mg/cm ²)	4	0/3	1/10	26.6
	6	2/3	1/10	9.5
	8	2/3	2/10	5.1

破損錠：素錠が露出した錠剤欠け、フィルムのヒビ

[0036] メタクリル酸コポリマーの被膜は、強固で弾力性や可塑性が乏しいために、非常に大型錠剤の場合、コーティングパン内を錠剤が転動する際に錠剤間

又は装置への衝突時の衝撃が大きいことから、少量スケールであっても素錠が露出した欠け錠やフィルムのヒビ等の破損錠が多く発生する問題が生じた。

また、得られたコーティング錠の外観良品をpH 1.2の日本薬局方崩壊試験第1液で2時間崩壊試験し、試験後の錠剤を観察したところ、4 mg/cm²コーティング品では3錠中3錠、8 mg/cm²コーティング品でも3錠中1錠が開口し、腸溶性製剤に要求される耐酸性を満たさないことが確認された。このことは、大型の素錠に直接メタクリル酸コポリマーの腸溶性被膜をコーティングする場合、均一な被膜が形成されずに品質のバラつきが大きくなること及び外観上問題が無いようであっても品質基準を満たさない錠剤が混入するリスクが高いことを示している。また、同時に特許文献2に記載された技術をそのまま大型の錠剤に適用するのは困難であることが示唆された。

一方、この錠剤10錠を30 cmの高さからステンレス製容器に繰返し10回落下させ、落下後の外観を観察したところ、良品率は10～20%程度と非常に脆い錠剤であることが確認されたことから、素錠に直接メタクリル酸コポリマー層をコーティングする方法は、実生産スケールでのコーティング工程や包装工程での機械的ストレス、運搬、日常の取扱いを考慮すると実用に適さないと考えられた。

[0037] (参考例2)

参考例1に記載した素錠に次の処方のコーティング液をスプレーして、ヒプロメロースの内側コーティング層を施した。

[0038] [表3]

構成成分	(質量%)	
ヒプロメロース	6.0	9.0
クエン酸トリエチル	1.2	又は 1.8
精製水 又は 精製水－無水エタノール混合液	92.8	89.2

[0039] (実施例1)

参考例2に記載したヒプロメロースの内側コーティング層を施した錠剤に

(表1)の処方のコーティング液をスプレーして、メタクリル酸コポリマーSの外側コーティング層を施した。

ドラム容積約10Lのパンコーティング機でコーティングした錠剤をステンレス製容器に所定の高さから繰返し10回落下させ、落下後の外観を観察したところ、内側コーティング量が素錠の表面積に対してヒプロメロース4～8mg/cm²の範囲では、コーティング量によって耐衝撃性が増してゆき、外側層のメタクリル酸コポリマーSの量4mgでは内側層のヒプロメロース量が6mg/cm²以上で、外側層のメタクリル酸コポリマーS量が3mgでは、内側層のヒプロメロースが8mg/cm²以上で十分な耐衝撃性を示すことが確認された(表4)及び(図1)。このとき、錠剤の硬度(硬度計、PHARMA TEST社製、PTB502により測定)は、それぞれ約370N、及び約400Nであった。

[0040]

[表4]

落下試験結果（10錠繰返し10回、良品数／試験数）		内側層ヒプロメロス量（mg/cm ² ）											
		4			6			8			10		
		30 cm	60 cm	60 cm	30 cm	60 cm	60 cm	30 cm	60 cm	60 cm	30 cm	60 cm	60 cm
落下高さ	外側層 メタクリル酸コポリマーS量 (mg/cm ²)	3	—	—	9/10	8/10	10/10	10/10	9/10	—	—	—	—
		4	9/10	7/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		6	10/10	6/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10
		8	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		12	—	—	—	—	10/10	9/10	—	—	—	—	—
		15	—	—	—	—	10/10	9/10	—	—	—	—	—
		18	—	—	—	—	10/10	10/10	—	—	—	—	—

[0041] また、得られたコーティング錠をpH1.2の日本薬局方崩壊試験第1液で2時間崩壊試験し、試験後の錠剤を観察したところ、ヒプロメロス4mg/cm²内側コーティング品はメタクリル酸コポリマーSの量が4mg/cm²で、ヒプ

ロメロース 6 mg/cm^2 内側コーティング品ではメタクリル酸コポリマー S の量が 3 mg/cm^2 より、腸溶性製剤に要求される耐酸性を満たした（表 5）。

[0042] [表5]

耐酸性試験結果（pH 1.2, 2 時間、良品数／試験数）

		内側層とプロメロース量 (mg/cm^2)		
		4	6	8
外側層 メタクリル酸コポリマー S 量 (mg/cm^2)	3	—	3 / 3	3 / 3
	4	3 / 3	3 / 3	3 / 3
	6	3 / 3	3 / 3	3 / 3
	8	3 / 3	—	—

[0043] 一方、消化管の pH 変化により消化管内での薬物放出部位を制御する pH 依存型の放出調節剤の場合、標的とする消化管部位の pH 領域に達し次第、速やかに被膜が溶解して薬物を放出することが要求される。pH 7.2 の薄めた McIlvaine 緩衝液における溶出試験での製剤のラグ時間（溶出に必要な時間）を図 2 に示す。製剤のラグ時間は、メタクリル酸コポリマー S の量に大きく依存して遅延することが確認され、本剤の場合、 6 mg/cm^2 を超えるとラグ時間は 60 分以上となることから、外側コーティング層におけるメタクリル酸コポリマー S の量は、 $3 \sim 6 \text{ mg/cm}^2$ が望ましいと考えられた。

[0044] 実生産を想定してドラム容積約 550 L のパンコーティング機でコーティングを実施した結果、各層のコーティングに要した時間は、（表 6）の通りである。コーティング液の調製時間やスプレー後の乾燥操作に必要な作業を考慮すると、1 日以内でコーティング作業を終えるには、スプレー時間は最大でも 6 時間程度が望ましい。よって、内側コーティング量の上限值は、ヒプロメロースとして 12 mg/cm^2 とした。

[0045]

[表6]

仕込み量 (140 kg)		スプレー時間	
		内側層	外側層
コーティング量*1 (mg/cm ²)	3		70分
	4	125分	95分
	6	180分	145分
	8	240分	195分
	10	300分	245分
	12	360分	295分

*1：ヒプロメロース又はメタクリル酸コポリマー-Sとして

[0046] 上記の耐衝撃性、耐酸性、腸溶性及びスプレー時間を総合すると、被膜（B）（内側コーティング（水溶性高分子））と被膜（C）（外側コーティング（pH7以上で溶解する被膜））との合計量は10～18mg/cm²が好ましく、被膜（B）は6～12mg/cm²、被膜（C）は3～6mg/cm²が好ましいことがわかる。

[0047] （実施例2）

ドラム容積約550Lのパンコーティング機に参考例1に記載した素錠を約140kg仕込み、（表7）の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してヒプロメロースが8mg/cm²となるよう内側コーティング層を施した。

[0048] [表7]

構成成分	(%)
ヒプロメロース	9.0
クエン酸トリエチル	1.8
無水エタノール	53.5
精製水	35.7

[0049] 続いて、上述のヒプロメロースの内側コーティング層を施した錠剤に（表1）の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してメタクリル酸コポリマー-Sが4mg/cm²となるよう外側コーティング層を施した。このとき、得られた錠剤の硬度（硬度計、PHARMA TEST社製、PTB

502により測定)は、約405Nであった。

得られたコーティング錠の試験結果は、(表8)に示した通り、腸溶性製剤に要求される耐酸性を有し、かつ、耐衝撃性の改善によって、コーティング後の錠剤破損は実生産スケールにおいても不良率0.1%未満となり、生産性に優れた製剤であることを確認した。

[0050] [表8]

コーティング錠の試験結果

耐酸性試験 (pH 1.2, 2時間)	落下試験		破損錠率 (%)
	(30cm×10回)	(60cm×10回)	
3/3	10/10	10/10	0.095

良品数/試験数、破損錠：素錠が露出した錠剤欠け、フィルムのヒビ

[0051] (参考例3)

5-アミノサリチル酸(活性成分)85.7%及びヒプロメロース約2%を湿式造粒後、乾燥して、結晶セルロース約9.2%、デンプングリコール酸ナトリウム約3%及びステアリン酸マグネシウム約0.5%と混合した。この混合物をロータリー打錠機で活性成分1200mgを含む約1400mgの錠剤に圧縮成形した。形状は長径21mm×短径10mmである。素錠の硬度(硬度計、PHARMA TEST社製、PTB302により測定)は、約170Nであった。

[0052] (実施例3)

参考例1に記載した素錠に(表3)の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してヒプロメロースが6mg/cm²となるよう内側コーティング層を施した。

[0053] 続いて、上述のヒプロメロースの内側コーティング層を施した錠剤に(表9)の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してメタクリル酸コポリマーS及びLの総量が6mg/cm²となるよう外側コーティング層を施した。このとき、得られた錠剤の硬度(硬度計、PHARMA TEST社製、PTB502により測定)は、約280N～約320Nであった。

得られたコーティング錠の試験結果は、(表10)に示した通り、腸溶性

製剤に要求される耐酸性を有し、かつ、耐衝撃性を示した。

[0054] [表9]

構成成分		(質量%)		
メタクリル酸コポリマーS	5.6	4.9	4.2	
メタクリル酸コポリマーL	1.4	2.1	2.8	
クエン酸トリエチル	1.4	1.4	1.4	
タルク	1.0	又は 1.0	又は 1.0	
色素	0.8	0.8	0.8	
イソプロパノール	63.9	63.9	63.9	
アセトン	21.9	21.9	21.9	
精製水	4.0	4.0	4.0	

[0055] [表10]

コーティング錠の試験結果

メタクリル酸コポリマーの S/L比	耐酸性試験 (pH 1.2, 2時間)	落下試験	
		(30cm×10回)	(60cm×10回)
8 : 2	3 / 3	10 / 10	10 / 10
7 : 3	3 / 3	10 / 10	10 / 10
6 : 4	3 / 3	10 / 10	9 / 10

良品数 / 試験数

[0056] (実施例4)

参考例1に記載した素錠に(表11)の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対して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が8mg/cm²となるよう内側コーティング層を施した。

[0057] [表11]

構成成分	(質量%)
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	20.0
精製水	80.0

[0058] 続いて、上述の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の内側コーティング層を施した錠剤に(表1)の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してメタクリル酸コポリマーSが3～6mg/cm²となるよう外側コーティング層を施した。このとき、得られ

た錠剤の硬度（硬度計、PHARMA TEST社製、PTB502により測定）は、約270N～約300Nであった。

得られたコーティング錠の試験結果は、（表12）に示した通り、腸溶性製剤に要求される耐酸性を有し、かつ、耐衝撃性を示した。

[0059] [表12]

コーティング錠の試験結果

外側層 メタクリル酸コポリマーS量 (mg/cm ²)	耐酸性試験 (pH 1.2, 2時間)	落下試験	
		(30cm×10回)	(60cm×10回)
3	3 / 3	10 / 10	10 / 10
4	3 / 3	10 / 10	10 / 10
6	3 / 3	10 / 10	10 / 10

良品数 / 試験数

[0060] (参考例4)

ポラプレジンク（活性成分）60%、結晶セルロース24%、マンニトール10%、クロスビドン3%及びヒドロキシプロピルセルロース約2%を湿式造粒後、乾燥してステアリン酸マグネシウム約1%と混合した。この混合物をロータリー打錠機で活性成分700mgを含む約1167mgの錠剤に圧縮成形した。形状は長径20.5mm×短径9.5mmである。素錠の硬度（硬度計、PHARMA TEST社製、PTB502により測定）は、約220Nであった。

[0061] (実施例5)

参考例4に記載した素錠に（表3）の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してヒプロメロースが8mg/cm²となるよう内側コーティング層を施した。

[0062] 続いて、上述のヒプロメロースの内側コーティング層を施した錠剤に（表1）の処方のコーティング液をスプレーして、素錠の表面積に対してメタクリル酸コポリマーSが4mg/cm²、6mg/cm²となるよう外側コーティング層を施した。このとき、得られた錠剤の硬度（硬度計、PHARMA TEST社製、PTB502により測定）は、それぞれ約380N、約430Nであ

った。

得られたコーティング錠の試験結果は、（表 13）に示した通り、腸溶性製剤に要求される耐酸性を有し、かつ、耐衝撃性を示した。

[0063] [表13]

コーティング錠の試験結果

外側層 マクリル酸コポリマーS量 (mg/cm ²)	耐酸性試験 (pH 1. 2, 2時間)	落下試験	
		(30cm×10回)	(60cm×10回)
4	3 / 3	10 / 10	10 / 10
6	3 / 3	10 / 10	10 / 10

良品数 / 試験数

請求の範囲

- [請求項1] (A) 薬効成分を含有する重量1000mg以上の素錠、該素錠の表面に(B)水溶性高分子含有被膜、及び該水溶性高分子含有被膜の表面に(C)pH7以上で溶解する腸溶性被膜を有する腸溶錠であって、被膜(B)と被膜(C)の合計量が10～18mg/cm²であり、被膜(B)が6～12mg/cm²であり、被膜(C)が3～6mg/cm²であることを特徴とする腸溶錠。
- [請求項2] 素錠(A)の重量が、1000～1500mgである請求項1記載の腸溶錠。
- [請求項3] 薬効成分の含有量が、700～1300mgである請求項1または2記載の腸溶錠。
- [請求項4] 水溶性高分子が、水溶性セルロースエーテルから選ばれる1種または2種以上である請求項1～3のいずれか1項記載の腸溶錠。
- [請求項5] pH7以上で溶解する腸溶性被膜が、メタクリル酸コポリマーから選ばれる1種または2種以上の高分子で形成された被膜である請求項1～4のいずれか1項記載の腸溶錠。
- [請求項6] 腸溶錠の全重量が、1200～1600mgである請求項1～5のいずれか1項記載の腸溶錠。
- [請求項7] 薬効成分が、大腸疾患治療剤である請求項1～6のいずれかに記載の腸溶錠。
- [請求項8] 薬効成分が、炎症性腸疾患治療剤である請求項1～6のいずれかに記載の腸溶錠。
- [請求項9] 薬効成分が、5-アミノサリチル酸である請求項1～6のいずれか1項記載の腸溶錠。
- [請求項10] 被膜(B)と被膜(C)の質量比(B/C)が1.0～2.5である請求項1～9のいずれか1項記載の腸溶錠。