

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6440317号
(P6440317)

(45) 発行日 平成30年12月19日(2018.12.19)

(24) 登録日 平成30年11月30日(2018.11.30)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02

請求項の数 5 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-82396 (P2015-82396)	(73) 特許権者	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成27年4月14日(2015.4.14)	(74) 代理人	100165179 弁理士 田▲崎▼ 聡
(65) 公開番号	特開2015-212258 (P2015-212258A)	(74) 代理人	100152272 弁理士 川越 雄一郎
(43) 公開日	平成27年11月26日(2015.11.26)	(74) 代理人	100153763 弁理士 加藤 広之
審査請求日	平成30年2月6日(2018.2.6)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	特願2014-85689 (P2014-85689)	(74) 代理人	100108578 弁理士 高橋 詔男
(32) 優先日	平成26年4月17日(2014.4.17)	(74) 代理人	100094400 弁理士 鈴木 三義
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内服固形錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

20 の水に対する溶解度が 5 mg / mL 以下の水難溶性薬物 (a 1)、分子量が 1 0 0 0 以上の水膨潤性高分子化合物、及び 2 0 の水に対する溶解度が 1 mg / mL 以上であり、分子量が 1 0 0 0 以上の水溶性高分子化合物からなる群より選ばれる 1 種以上の高分子化合物 (a 2)、並びに、2 0 の水に対する溶解度が 5 mg / mL 超であり、分子量が 1 0 0 0 未満の水溶性粉体 (a 3) (但し、下記粒子 (B) を除く) を含む造粒粒子 (A) と、炭酸水素塩 (b 1) 及び炭酸塩 (b 2) からなる群より選ばれる 1 種以上の化合物からなる粒子 (B) と、を含有する、内服固形錠剤。

【請求項2】

前記造粒粒子 (A) 中の前記水溶性粉体 (a 3) の含有量が、1 0 質量% 以上である、請求項 1 に記載の内服固形錠剤。

【請求項3】

前記粒子 (B) が、前記炭酸水素塩 (b 1) と、前記炭酸塩 (b 2) とを含有する請求項 1 又は 2 に記載の内服固形錠剤。

【請求項4】

前記炭酸水素塩 (b 1) が炭酸水素ナトリウムであり、前記炭酸塩 (b 2) が炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群から選択される少なくとも 1 種の炭酸塩であり、炭酸水素塩 (b 1) / 炭酸塩 (b 2) で表される質量比が 2 以下である、請求項 3 に記載の内服固形錠剤。

【請求項5】

前記粒子(B)の体積平均粒子径が、10～1000μmである、請求項1～4のいずれか一項に記載の内服固形錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、内服固形錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド性抗炎症剤の中でもイブプロフェンやアスピリン等は、優れた鎮痛、解熱等の作用を有することから、鎮痛・解熱剤の成分として広く用いられている。 10

イブプロフェンやアスピリン等は、水に溶解しにくい水難溶性の酸性薬物である。このため、イブプロフェンやアスピリン等を含有する内服固形錠剤(イブプロフェン等含有錠剤)は、水溶性高分子化合物等の賦形剤と共に湿式造粒されて造粒粒子群とされ、この造粒粒子群が打錠されて錠剤とされるのが一般的である。

【0003】

錠剤の解熱鎮痛作用等の即効性を良くするには、体内での錠剤の崩壊性を高めて、体内における薬物の溶出性を向上させる必要がある。しかし、イブプロフェン等含有錠剤は、薬物固有の物理化学的性質などから、体内での崩壊性が悪い傾向にある。

これに対し、体内における薬物の溶出性の向上を図ることを目的として、水難溶性薬物と賦形剤との共粉碎物に、水溶性又は水膨潤性高分子化合物を含有する水性液を噴霧しながら湿式造粒してなる造粒粒子、及び、該造粒粒子と他の原料とを混合し打錠して得られた錠剤が開示されている(特許文献1参照)。 20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2007/126063号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ところで、薬物を含む造粒粒子を製造する際には、一般に、薬物の体内での吸収性や、錠剤の服用性の向上のために、添加剤の種類を選択や粒子のコーティング等の様々な検討が行われる。特に、イブプロフェンやアスピリン等の水難溶性薬物は、体内に吸収されるのが遅い。このため、造粒粒子に含まれる薬物が水難溶性薬物である場合、従来、錠剤の崩壊性を高めるだけでは、薬物の即効性を良くすることができなかった。 30

【0006】

本発明者らは、検討を行った結果、体内で崩壊した錠剤から溶け出す薬物の、体内での分散性を高めることが、錠剤の即効性をより高めるのに非常に効果的である、という知見を得た。

しかしながら、その反面、体内での薬物の分散性を高めようすると、錠剤硬度が経時に伴って低下しやすかった。そして、経時に伴う錠剤硬度の低下により、移送時の振動によって、又は実使用において、錠剤が割れたり欠けたりする、という問題があった。 40

【0007】

本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであり、体内での薬物の分散性が高く、かつ、経時に伴う錠剤硬度の低下が抑制された内服固形錠剤、を課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは鋭意検討により、イブプロフェンやアスピリン等の水難溶性薬物及び賦形剤と、炭酸塩又は炭酸水素塩と、を併有させることで、該水難溶性薬物の体内での分散性が高くなり、薬物の即効性が向上すること、を見出した。加えて、特定の水溶性粉体を組 50

み合わせることで、該水難溶性薬物の体内での分散性がより高まると共に、経時において錠剤硬度が保たれることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の内服固形錠剤は、以下の態様を含む。

[1] 20 の水に対する溶解度が5 mg / mL以下の水難溶性薬物 (a 1)、分子量が1000以上の水膨潤性高分子化合物、及び20 の水に対する溶解度が1 mg / mL以上であり、分子量が1000以上の水溶性高分子化合物からなる群より選ばれる1種以上の高分子化合物 (a 2)、並びに、20 の水に対する溶解度が5 mg / mL超であり、分子量が1000未満の水溶性粉体 (a 3) (但し、下記粒子 (B)を除く)を含む造粒粒子 (A)と、炭酸水素塩 (b 1)及び炭酸塩 (b 2)からなる群より選ばれる1種以上の化合物からなる粒子 (B)と、を含有する、内服固形錠剤。

10

[2] 前記造粒粒子 (A)中の前記水溶性粉体 (a 3)の含有量が、10質量%以上である、[1]に記載の内服固形錠剤。

[3] 前記粒子 (B)が、前記炭酸水素塩 (b 1)と、前記炭酸塩 (b 2)とを含有する[1]又は[2]に記載の内服固形錠剤。

[4] 前記炭酸水素塩 (b 1)が炭酸水素ナトリウムであり、前記炭酸塩 (b 2)が炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群から選択される少なくとも1種の炭酸塩であり、炭酸水素塩 (b 1) / 炭酸塩 (b 2)で表される質量比が2以下である、[3]に記載の内服固形錠剤。

[5] 前記粒子 (B)の体積平均粒子径が、10 ~ 1000 μmである、[1] ~ [4]のいずれか一項に記載の内服固形錠剤。

20

【発明の効果】

【0009】

本発明の内服固形錠剤によれば、体内での薬物の分散性が高く、かつ、経時に伴う錠剤硬度の低下が抑制される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】実施例において保存試験を行った後のPTP包装体の状態(外観)を示す写真である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

(内服固形錠剤)

本発明の内服固形錠剤は、造粒粒子 (A)と、炭酸水素塩及び炭酸塩からなる群より選ばれる1種以上の化合物からなる粒子 (B)と、を含有する。

以下、前記造粒粒子 (A)、前記粒子 (B)を、それぞれ (A)成分、(B)成分ともいう。

【0012】

<造粒粒子 (A)>

本発明における (A)成分は、20 の水に対する溶解度が5 mg / mL以下の水難溶性薬物 (a 1)、分子量が1000以上の水膨潤性高分子化合物、及び20 の水に対する溶解度が1 mg / mL以上であり、分子量が1000以上の水溶性高分子化合物からなる群より選ばれる1種以上の高分子化合物 (a 2)、並びに、20 の水に対する溶解度が5 mg / mL超であり、分子量が1000未満の水溶性粉体 (a 3) (但し、下記粒子 (B)を除く)を含む造粒粒子である。

40

以下、前記水難溶性薬物 (a 1)、前記高分子化合物 (a 2)、前記水溶性粉体 (a 3)を、それぞれ (a 1)成分、(a 2)成分、(a 3)成分ともいう。

内服固形錠剤中の (A)成分の含有量は、特に限定されないが、内服固形錠剤の総質量に対して、例えば0.1 ~ 90質量%が好ましく、1 ~ 80質量%がより好ましい。かかる (A)成分の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、十分な薬効が得られやすく、前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤の成形性がより良好になる。

【0013】

50

水難溶性薬物 (a 1)

本発明における (a 1) 成分は、20 の水に対する溶解度が 5 mg / mL 以下の薬物である。中でも、好ましい (a 1) 成分は、該溶解度が 0 ~ 5 mg / mL の薬物である。

(a 1) 成分としては、特に限定されず、例えば、イブプロフェン、アスピリン、ナプロキセン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブフェキサマック、ジクロフェナック、アルクロフェナック、エトドラック、フルルビプロフェン、メフェナミック、ピロキシカム等の非ステロイド性抗炎症剤；ニトラゼパム、トリアゾラム、フェノバルビタール、アミバルビタール、ア ril イソプロピリアセチル尿素等の催眠・鎮静剤；フェニトイン、プリミドン、クロナゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸等の抗てんかん剤；塩酸メクリジン等の鎮うん剤；ハロペリドール、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、スルピリド等の精神神経用剤；アトロピン等の鎮けい剤；ジゴキシン等の強心剤；ピンドロール、ジソピラミド等の不整脈剤；ヒドロクロロチアジド、スピロラクトン、トリアムテレン、フロセミド、ブメタニド等の利尿剤；塩酸プラゾシン等の抗高血圧剤；硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ジピリダモール等の冠血管拡張剤；ノスカピン、ツロプテロール、トラニラスト等の鎮咳剤；塩酸プロムヘキシン等の去痰剤；エリスロマイシン、ジョサマイシン、クロラムフェニコール、リファンピシン、グリセオフルピン等の抗生物質；フマル酸クレマスチン等の抗ヒスタミン剤；デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニソロン、ダナゾール、酢酸クロルマジノン等のステロイド剤；ビタミン A 類、葉酸 (ビタミン M 類) 等のビタミン剤；ファモチジン、メトクロプラミド、オメプラゾール、トレピブトン、スクラルファート等の消化器系疾患治療剤；クロフィブラート、メルカプトプリン、メトトレキサート、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。

尚、(a 1) 成分は、市販品があればそれを用いてもよいし、又は、原料化合物から公知の方法により適宜合成したものをを用いてもよい。

【0014】

(a 1) 成分は、1 種を単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。

上記の中でも、(a 1) 成分としては、本発明による効果が特に顕著に得られることから、非ステロイド性抗炎症剤が好ましい。非ステロイド性抗炎症剤の中でも、イブプロフェン、アスピリン、ナプロキセン及びケトプロフェンからなる群より選ばれる 1 種以上がより好ましく、イブプロフェン、アスピリンが特に好ましい。

【0015】

(A) 成分中の (a 1) 成分の含有量は、それぞれの水難溶性薬物における有効量とすることができる。かかる (a 1) 成分の含有量は、特に限定されないが、(A) 成分の総質量に対して、例えば 0.1 ~ 80 質量% が好ましく、1 ~ 65 質量% がより好ましく、5 ~ 50 質量% がさらに好ましい。

かかる (a 1) 成分の含有量が、前記の好ましい範囲内であれば、体内での (a 1) 成分の分散性のさらなる向上を図ることができる。また、該含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、十分な薬効が得られ、前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤の成形性がより良好になる。

【0016】

高分子化合物 (a 2)

本発明における (a 2) 成分は、分子量が 1000 以上の水膨潤性高分子化合物 (以下「(a 21) 成分」ともいう)、及び、20 の水に対する溶解度が 1 mg / mL 以上であり、分子量が 1000 以上の水溶性高分子化合物 (以下「(a 22) 成分」ともいう) からなる群より選ばれる 1 種以上の高分子化合物である。内服固形錠剤において、(a 2) 成分は、主に結合剤として機能する成分である。

本明細書で、(a 2) 成分の分子量は、重量平均分子量を意味し、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) により測定される。(a 2) 成分の重量平均分子量は、(a 21) 成分及び (a 22) 成分のいずれも 1000 以上であり、5000 以上が好ましく、1 万以上がより好ましく、3 万以上 13 万以下がさらに好ましい。

10

20

30

40

50

(a 2 1) 成分について「水膨潤性」とは、水を加えると膨潤し、透明、混濁又は懸濁の粘稠な液性を示すこと、を意味する。

(a 2 2) 成分は、20 の水に対する溶解度が1 mg / mL 以上の高分子化合物である。中でも、好ましい(a 2 2) 成分は、該溶解度が100 mg / mL 以上の高分子化合物であり、より好ましくは200 mg / mL 以上の高分子化合物である。

【 0 0 1 7 】

(a 2 1) 成分としては、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、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン等が挙げられ、中でも、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースにおいて、「低置換度」とは、置換基(ヒドロキシプロピル基)のモル置換度が5 ~ 16であることを意味し、好ましくは7 ~ 12程度である。

10

【 0 0 1 8 】

(a 2 2) 成分としては、カルメロースナトリウム、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、メチルセルロース、アラビアゴム、カルボキシビニルポリマー、ポピドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸等が挙げられ、中でも、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、メチルセルロース、ポリビニルアルコールが好ましく、ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。

ポリビニルアルコールとしては、けん化度が96モル%以下のものが好ましい。

20

【 0 0 1 9 】

(a 2) 成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

好ましい(a 2) 成分としては、2質量%水溶液の20における粘度が、6.0 mPa · s未滿のものであり、より好ましくは1 ~ 5.5 mPa · sのものであり、さらに好ましくは1.2 ~ 5.0 mPa · sのものであり、特に好ましくは1.5 ~ 4.0 mPa · sのものである。該粘度が、前記の好ましい下限値以上であれば、(A) 成分の造粒性がより良好となり、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a 1) 成分の分散性がより高まる。

本明細書において「(a 2) 成分の2質量%水溶液の粘度」は、単一円筒形回転粘度計(ブルックフィールド社製の「LV DV - I I + P r o」、スピンドルNo. U L A、回転数: 60 r p m、測定時間: 4分間、測定温度: 20)を用いて測定される値を示す。

30

【 0 0 2 0 】

上記の中でも、(a 2) 成分としては、(a 2 1) 成分の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、(a 2 2) 成分のヒドロキシプロピルセルロース、又はこれらの組合せが好ましい。その中でも、(a 2 1) 成分の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと(a 2 2) 成分のヒドロキシプロピルセルロースとの組合せが特に好ましい。

【 0 0 2 1 】

(A) 成分中の(a 2) 成分の含有量は、特に限定されないが、(A) 成分の総質量に対して、例えば5 ~ 45質量%が好ましく、15 ~ 35質量%がより好ましい。

40

かかる(a 2) 成分の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、(A) 成分の造粒性がより向上し、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a 1) 成分の分散性がより高まる。

【 0 0 2 2 】

水溶性粉体(a 3)

本発明における(a 3) 成分は、20 の水に対する溶解度が5 mg / mL 超の粉体である。中でも、好ましい(a 3) 成分は、該溶解度が10 mg / mL 以上の粉体であり、より好ましくは該溶解度が13 ~ 1000 mg / mL の粉体である。

加えて、(a 3) 成分は、分子量が1000未滿の粉体である。中でも、好ましい(a 3) 成分は、分子量が50以上1000未滿の粉体であり、より好ましくは分子量が10

50

0 ~ 500 の粉体である。

但し、(a3)成分には、(B)成分に該当する化合物は含まれないものとする。

(a3)成分としては、例えば、マンニトール(分子量182.2)、乳糖、乳糖水和物(分子量360.3)、シヨ糖、果糖等の糖類；エリスリトール(分子量122.12)、キシリトール、ソルビトール等の糖アルコール類；無水リン酸二水素カリウム(分子量136.1)、塩化ナトリウム(分子量58.4)、塩化カリウム等の無機塩類；アセトアミノフェン(分子量151.2)、無水カフェイン(分子量194.19)、カフェイン水和物等の水溶性の活性薬物などが挙げられる。

【0023】

(a3)成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

10

上記の中でも、(a3)成分としては、経時に伴う錠剤硬度の低下がより抑制されることから、乳糖又はその水和物、水溶性の活性薬物が好ましい。これらの中でも、乳糖又はその水和物、マンニトール及びアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種以上がより好ましく、マンニトール及びアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種以上がさらに好ましい。

【0024】

(A)成分中の(a3)成分の含有量は、(A)成分の総質量に対して10質量%以上が好ましく、10~90質量%がより好ましく、20~50質量%がさらに好ましく、30~40質量%が特に好ましい。

かかる(a3)成分の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、錠剤の濡れ性が改善され、体内での(a1)成分の分散性がより高まる。また、経時に伴う錠剤硬度の低下がより抑制される。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、(a1)成分の含有割合が高まるため、内服固形錠剤の1回当たりの服用量を減らすことができ、服用性がより良好になる。

20

【0025】

内服固形錠剤における(a3)成分の含有量は、内服固形錠剤の総質量に対して、例えば0.5~81質量%が好ましく、1~45質量%がより好ましい。

かかる(a3)成分の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、錠剤の濡れ性が改善され、体内での(a1)成分の分散性がより高まる。また、経時に伴う錠剤硬度の低下がより抑制される。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、(a1)成分の含有割合が高まるため、内服固形錠剤の1回当たりの服用量を減らすことができ、服用性がより良好になる。

30

【0026】

(a3)成分の平均粒子径は、5~500 μm が好ましく、10~300 μm がより好ましい。(a3)成分の平均粒子径が、前記の好ましい下限値以上であれば、(a3)成分の流動性が良好になり、製造時のハンドリングがより向上し、前記の好ましい上限値以下であれば、造粒の際における(a3)成分の分散性が高まり、造粒後の(A)成分の粒子径の粗大化が起こりにくい。

本明細書において「平均粒子径」とは、体積平均粒子径(以下単に「平均粒子径」とも称する。)を意味し、レーザー回折・散乱法により測定される値を示す。

40

【0027】

(a1)成分と(a3)成分との質量比((a3)成分/(a1)成分)は、0.1~50が好ましく、より好ましくは0.2~10、さらに好ましくは0.3~3.5である。該質量比((a3)成分/(a1)成分)が前記の好ましい範囲内であれば、経時に伴う錠剤硬度の低下がより抑制される。加えて、(a1)成分の含有割合が高まるため、内服固形錠剤の1回当たりの服用量を減らすことができ、服用性がより良好になる。

【0028】

その他の成分(a4)

(A)成分は、上記の(a1)成分、(a2)成分及び(a3)成分に加えて、必要に応じて、その他の成分(a4)(以下「(a4)成分」ともいう)を含んでもよい。

50

【 0 0 2 9 】

<炭酸水素塩及び炭酸塩からなる群より選ばれる1種以上の化合物からなる粒子(B)>
 粒子(B)は、炭酸水素塩(b1)及び炭酸塩(b2)からなる群より選ばれる1種以上の化合物からなる。以下、炭酸水素塩(b1)、炭酸塩(b2)を、それぞれ(b1)成分、(b2)成分ともいう。

(b1)成分、(b2)成分は、主に、体内での(a1)成分の分散性向上を図るために配合する成分である。

【 0 0 3 0 】

(B)成分の平均粒子径は、10~1000 μm が好ましく、30~1000 μm がより好ましく、70~900 μm がさらに好ましい。(B)成分の平均粒子径が、前記の好ましい下限値以上であれば、(B)成分の流動性が良好になるため、製造時に扱いやすくなり、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a1)成分の分散性がより高まる。

10

【 0 0 3 1 】

内服固形錠剤における(B)成分の含有量は、内服固形錠剤の総質量に対して0.5~20質量%が好ましく、1~15質量%がより好ましく、2~11質量%がさらに好ましく、4~9.5質量%が特に好ましい。かかる(B)成分の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、体内での(a1)成分の分散性向上の効果がより得られやすくなり、前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤中での(a1)成分の安定性がより良好になる。

20

【 0 0 3 2 】

内服固形錠剤中の(a3)成分と(B)成分との質量比((a3)成分/(B)成分)は、0.2~4.0が好ましく、より好ましくは0.7~2.0、さらに好ましくは1.5~1.0である。該質量比((a3)成分/(B)成分)が、前記の好ましい下限値以上であれば、経時に伴う錠剤硬度の低下がより抑制され、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a1)成分の分散性がより高まる。

【 0 0 3 3 】

炭酸水素塩(b1)

(b1)成分における炭酸水素塩としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素アンモニウム等が挙げられる。(b1)成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。上記の中でも、(b1)成分としては、体内での(a1)成分の分散性向上の効果がより高いことから、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましく、炭酸水素ナトリウムがより好ましい。

30

内服固形錠剤中の(b1)成分の含有割合は、特に限定されないが、内服固形錠剤の総質量に対し、例えば0.05~15質量%が好ましく、0.1~6質量%がより好ましく、0.3~2質量%がさらに好ましく、0.5~1.5質量%が特に好ましい。錠剤中の(b1)成分の含有割合が前記の好ましい下限値以上であれば、体内での(a1)成分の分散性が向上する。一方、錠剤中の(b1)成分の含有割合が前記の好ましい上限値以下であれば、経時に伴う錠剤硬度の低下が抑制される。

(b1)成分の粒子群の平均粒子径(体積平均の粒子径)は、30~1000 μm が好ましく、より好ましくは70~500 μm 、さらに好ましくは120~300 μm である。(b1)成分の粒子群の平均粒子径が前記の好ましい下限値以上であれば、錠剤を製造する際のハンドリング性がより向上し、一方、(b1)成分の粒子群の平均粒子径が前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a1)成分の分散性がより向上する。

40

【 0 0 3 4 】

炭酸塩(b2)

(b2)成分における炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。(b2)成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。上記の中でも、(b2)成分としては、炭酸ナトリウムまたは炭酸カルシウムが好ましく、炭酸ナトリウムがより好ましい。炭酸ナトリウムを用いる場

50

合、炭酸ナトリウムの水和物が用いられてもよく、無水炭酸ナトリウムが用いられてもよいが、無水炭酸ナトリウムを用いることが好ましい。

錠剤中の (b 2) 成分の含有割合は、特に限定されないが、内服固形錠剤の総質量に対し、例えば 1 ~ 10 質量% が好ましく、3 ~ 9 質量% がより好ましく、5 ~ 9 質量% がさらに好ましく、7 ~ 8 質量% が特に好ましい。錠剤中の (b 2) 成分の含有割合が前記の好ましい下限値以上であれば、包装体の薬物収納部の経時に伴う膨張が少なく、体内での (a 1) 成分の分散性がより向上する。一方、錠剤中の (b 2) 成分の含有割合が前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤の小型化が容易となり、服用性を高められやすい。

(b 2) 成分の粒子群の平均粒子径 (体積平均の粒子径) は、30 ~ 1000 μm が好ましく、より好ましくは 100 ~ 900 μm、さらに好ましくは 250 ~ 800 μm、特に好ましくは 400 ~ 600 μm である。(b 2) 成分の粒子群の平均粒子径を前記の好ましい範囲内とすることで、包装体の薬物収納部の経時に伴う膨張が生じにくくなる。

【 0035 】

本発明では、(B) 成分は、(b 1) 成分を少なくとも 1 種と、(b 2) 成分を少なくとも 1 種とを含有することが好ましい。(B) 成分が (b 1) 成分と (b 2) 成分とをいずれも含むことにより、分散性が良好で、経時による錠剤硬度低下がさらに抑制され、包装体の薬物収納部の膨張も抑制できる。

【 0036 】

内服固形錠剤が (b 1) 成分と (b 2) 成分とを両方含む場合、(b 1) 成分と (b 2) 成分との質量比、すなわち、(b 1) 成分 / (b 2) 成分で表される質量比 (以下「 b 1 / b 2 比」とも表す) は、2 以下であり、好ましくは 0.01 ~ 2、より好ましくは 0.03 ~ 1.0、さらに好ましくは 0.07 ~ 0.2 である。b 1 / b 2 比が前記の上限値以下であれば、包装体の薬物収納部の経時に伴う膨張が生じにくくなる。b 1 / b 2 比が前記の好ましい下限値以上であれば、体内での (a 1) 成分の分散性がより向上する。また、b 1 / b 2 比を好適範囲に設定することで、錠剤硬度の低下がさらに抑制される。

【 0037 】

< その他の成分 (C) >

本発明の内服固形錠剤は、上述の (A) 成分及び (B) 成分に加え、必要に応じてその他の成分 (C) (以下「 (C) 成分」ともいう) を含有してもよい。

(C) 成分としては、例えば界面活性剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤、香料、甘味料、酸味料等が挙げられる。

【 0038 】

・界面活性剤

本発明の内服固形錠剤は、上述の (A) 成分及び (B) 成分に加え、界面活性剤をさらに含有してもよい。該界面活性剤をさらに含有することで、主に、錠剤の濡れ性が向上すると共に、体内での (a 1) 成分の分散性の向上がより図られる。

該界面活性剤としては、特に限定されず、通常、経口製剤等で用いられているアニオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤などが挙げられる。

【 0039 】

アニオン界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸エステル塩；アルキルエーテル硫酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、N - アシルサルコシン塩、N - アシルグルタミン酸塩、N - アシル - N - メチルアラニン塩等の N - アシルアミノ酸塩；硫酸アルキルポリオキシエチレン塩、 - オレフィンスルホン酸塩、N - アシル - N - メチルタウリン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、リン酸アルキル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩等が挙げられる。中でも、アルキル硫酸エステル塩が好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが特に好ましい。

【 0040 】

ノニオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレン (2) アルキルエーテル、ポリオキシエチレン (9) アルキルエーテル、ポリオキシエチレン (21) アルキルエーテル、ポ

10

20

30

40

50

リオキシエチレン(25)アルキルエーテル、ポリオキシエチレン(5)アルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(10)アルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(15)アルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)アルキルエーテル、ポリオキシエチレン(40)ヒマシ油、ポリオキシエチレン(60)ヒマシ油、ポリオキシエチレン(80)ヒマシ油、ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(80)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(10)ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(20)ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(30)ソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(40)ソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(60)ソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(10)ステロール、ポリオキシエチレン(20)ステロール、ポリオキシエチレン(30)ステロール、水素添加ステロール、ポリエチレングリコール(1)脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(2)脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(4)脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(10)脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(25)脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール(40)脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシエチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレン(6)ミツロウ誘導体、ポリオキシエチレン(20)ミツロウ誘導体、ポリオキシエチレン(5)アルキルアミン、ポリオキシエチレン(10)アルキルアミン、ポリオキシエチレン(15)アルキルアミン、ポリオキシエチレン(5)脂肪酸アミド、ポリオキシエチレン(10)脂肪酸アミド、ポリオキシエチレン(15)脂肪酸アミド、アルキルジエタノールアミン、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルポリグルコシド、ショ糖脂肪酸エステル、メチルグルコシドエステル、メチルグルカミド等が挙げられる。中でも、ショ糖脂肪酸エステルが好ましい。

10

20

尚、上記例示のノニオン活性剤の表記における括弧内の数値は、エチレンオキシド(EO)の平均付加モル数を表す。

【0041】

カチオン界面活性剤としては、N-アシルアミノエチルジエチルアミン塩、N-アシルグアニジン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルベンジルジメチルアンモニウム塩等が挙げられる。

30

両性界面活性剤としては、大豆リン脂質、水素添加大豆リン脂質、卵黄リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、ホスファチジルコリン等のレシチン誘導体、N-アルキルジメチルアミンオキサイド、N-アルキル-イミノジプロピオン酸塩、N-アルキルジメチルベタイン、N-アシル-ジメチルベタイン、N-アシルアミドプロピルジメチルベタイン、2-アルキルイミダゾリン誘導体、N-アルキルスルホベタイングルカミン、N-アルキルカルボキシベタイングルカミン等が挙げられる。

【0042】

該界面活性剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

上記の中でも、界面活性剤としては、体内での(a1)成分の分散性がより高まることから、アニオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤が好ましく、アニオン界面活性剤がより好ましい。

40

内服固形錠剤における界面活性剤の含有量は、内服固形錠剤の総質量に対して0.1~10質量%が好ましく、0.3~5質量%がより好ましく、0.5~5質量%がさらに好ましい。かかる界面活性剤の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、体内での(a1)成分の分散性向上の効果がより得られやすくなり、前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤中での(a1)成分の安定性がより良好になる。

【0043】

・崩壊剤

本発明の内服固形錠剤は、上述の(A)成分及び(B)成分に加え、崩壊剤をさらに含有してもよい。該崩壊剤をさらに含有することで、主に、錠剤の崩壊性が向上すると共に

50

、体内での (a 1) 成分のさらなる分散性の向上が図られる。

該崩壊剤としては、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、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン等が挙げられる。

該崩壊剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

内服固形錠剤における崩壊剤の含有量は、内服固形錠剤の総質量に対して 0 . 1 ~ 1 0 質量%が好ましく、0 . 3 ~ 5 質量%がより好ましく、0 . 5 ~ 5 質量%がさらに好ましい。かかる崩壊剤の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、体内での (a 1) 成分の分散性向上の効果がより得られやすくなり、前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤中での (a 1) 成分の安定性がより良好になる。

10

【 0 0 4 4 】

前記 (C) 成分として界面活性剤と崩壊剤とを併用する場合、内服固形錠剤中の界面活性剤と崩壊剤との質量比 (界面活性剤 / 崩壊剤) は、0 . 0 5 ~ 2 0 が好ましく、より好ましくは 0 . 1 ~ 1 0 である。該質量比 (界面活性剤 / 崩壊剤) が、前記の好ましい下限値以上であれば、体内での (a 1) 成分の分散性がより高まり、前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤中での (a 1) 成分の安定性がより良好になる。

【 0 0 4 5 】

・賦形剤

本発明の内服固形錠剤は、上述の (A) 成分及び (B) 成分に加え、賦形剤をさらに含有してもよい。該賦形剤をさらに含有することで、主に、体内での (a 1) 成分の分散性の向上と共に、錠剤化の際における成形性の向上が図られる。

20

該賦形剤としては、マルチトール、エリスリトール、マンニトール等の糖アルコール；乳糖、白糖、還元乳糖等の糖類が挙げられる。中でも、マンニトール、乳糖が好ましく、マンニトールがより好ましい。

該賦形剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

内服固形錠剤における賦形剤の含有量は、内服固形錠剤の総質量に対して 5 ~ 8 0 質量%が好ましい。かかる賦形剤の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、錠剤化の際における成形性がより向上し、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での (a 1) 成分の分散性がより高まる。

【 0 0 4 6 】

30

・滑沢剤

本発明の内服固形錠剤は、上述の (A) 成分及び (B) 成分に加え、滑沢剤をさらに含有してもよい。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、シヨ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。中でも、ステアリン酸マグネシウムが好ましい。

【 0 0 4 7 】

・香料

本発明の内服固形錠剤は、上述の (A) 成分及び (B) 成分に加え、香料をさらに含有してもよい。

40

香料としては、例えば、メントール、リモネン、植物精油 (ハッカ油、ミント油、ライチ油、オレンジ油、レモン油等) 等が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

・甘味料、酸味料

本発明の内服固形錠剤は、上述の (A) 成分及び (B) 成分に加え、甘味料又は酸味料をさらに含有してもよい。

甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビア、グリチルリチン酸二カリウム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、スクラロース等が挙げられる。

酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、乳酸又

50

はこれらの塩等が挙げられる。

【0049】

<内服固形錠剤の製造方法>

本発明の内服固形錠剤は、例えば、造粒工程と打錠工程とを有する製造方法により製造することができる。

【0050】

造粒工程

造粒工程では、(a1)成分と(a2)成分と(a3)成分とを含む造粒粒子((A)成分)が作製される。造粒は、例えば乾式造粒法、湿式造粒法により行うことができる。

湿式造粒法は、例えば、流動層造粒機を用い、(a1)成分と(a3)成分とを混合しつつ、(a2)成分を含有する水溶液又は分散液(必要に応じて任意成分が添加されていてもよい)を噴霧しながら造粒を行う(流動層造粒法)。

(a2)成分を含有する水溶液又は分散液の濃度は、(a1)成分又は(a2)成分の種類等によって適宜決定され、例えば1~20質量%が好ましく、より好ましくは3~15質量%である。

造粒後に得られる(A)成分の平均粒子径は、体内での(a1)成分の分散性がより高まることから、100~1000 μm が好ましく、150~700 μm がより好ましい。

【0051】

原料として(a1)成分が、所望の粒子径でない場合等には、(a1)成分を粉碎機に投入し、例えば回転数5000~20000rpmの条件で粉碎して粉碎物を得てもよい(粉碎処理)。該粉碎の際、粉碎機には、(a1)成分以外の任意成分を投入してもよい。

前記粉碎処理後の粉碎物の平均粒子径は、好ましくは0.01~50 μm 、より好ましくは0.01~35 μm 、さらに好ましくは0.1~30 μm 、特に好ましくは0.1~25 μm である。かかる粉碎物の平均粒子径が、前記の好ましい下限値以上であれば、造粒の際に(a1)成分の取り扱い性が良好となり、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a1)成分の分散性がより高まる。

【0052】

前記粉碎処理の際、(a1)成分と共に(a2)成分を併用して共粉碎することが好ましい。(a1)成分と(a2)成分とを共粉碎することで、(a1)成分が良好に粉碎される。これにより、(a1)成分粒子の表面積がより大きくなり、体内での(a1)成分の分散性がさらに高まる。

ここでの(a2)成分としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いることが好ましい。この場合、(A)成分中の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量は、(A)成分の総質量に対して5~45質量%であることが好ましく、より好ましくは10~35質量%である。該含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、(a1)成分と混合した際、(a1)成分の混合機や粉碎機等への付着が抑えられ、混合効率や粉碎性がより向上する。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a1)成分の分散性がより高まる。

【0053】

(a1)成分と低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとの配合比((a1)成分:(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース))は、質量比で1:0.01~1:10が好ましく、より好ましくは1:0.05~1:5であり、さらに好ましくは1:0.05~1:2である。該質量比が、前記の好ましい下限値以上であれば、両者を混合する際、(a1)成分の混合機や粉碎機等への付着が抑えられやすくなるため、混合効率や粉碎性がより向上する。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a1)成分の分散性がさらに高まる。

【0054】

打錠工程

打錠工程では、上記造粒工程で作製された造粒粒子((A)成分)と、(B)成分と、

必要に応じて (C) 成分とを混合し打錠して錠剤が得られる。

【 0 0 5 5 】

各成分の混合方法としては、粉体混合などが挙げられる。

粉体混合には、一般的な混合機、例えばボーレコンテナミキサー（ボーレ寿工業株式会社製）、V型混合機（ダルトン株式会社製）、リボンミキサー（ダルトン株式会社製）等を用いることができる。

混合順序は、特に限定されず、例えば、全ての成分を混合機に仕込み、これを混合してもよいし、各成分を混合機に順次投入し混合してもよい。

混合時間は、特に限定されず、各成分をおよそ均一に分散できる時間とされる。

【 0 0 5 6 】

打錠方法は、特に限定されず、従来公知の打錠機、例えばロータリー式の打錠機等を用いる方法が挙げられる。

打錠条件は、特に限定されず、錠剤に求める硬度等を勘案して適宜決定される。

【 0 0 5 7 】

打錠の後、錠剤の保存安定性の向上等を目的として、必要に応じて錠剤にコーティング処理を施してもよい。コーティング処理としては、特に限定されず、従来公知の方法を適用でき、例えば、コーティング剤（ポリマー、可塑剤等の水溶液など）を打錠後の成形体表面に塗布し、次いで乾燥する方法が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

本発明の内服固形錠剤は、製造直後の錠剤の硬度が 5 5 ~ 1 0 0 N 程度のものが好ましく、より好ましくは 6 5 ~ 9 0 N 程度のものである。かかる初期品の硬度を、前記の好ましい下限値以上とすることで、移送時の振動や実使用において錠剤の割れや欠けを容易に防ぐことができ、前記の好ましい上限値以下とすることで、錠剤の崩壊性がより良好になる。

【 0 0 5 9 】

上述した本発明の内服固形錠剤は、(B) 成分を含有するため、体内での (a 1) 成分の分散性が高くなり、薬物の即効性が向上する。

また、(a 1) 成分が (a 2) 成分と (a 3) 成分とを組み合わせることで造粒されているため、体内での (a 1) 成分の分散性がさらに高まる。

加えて、経時に伴う錠剤硬度の低下も抑制される。錠剤硬度の低下は、錠剤内での (a 1) 成分と (B) 成分との反応に起因する、と推定される。本発明においては、(a 1) 成分を造粒することで、(a 1) 成分と (B) 成分との反応が生じにくくなっている。このため、経時において錠剤硬度が保たれる、と考えられる。

【実施例】

【 0 0 6 0 】

以下、実施例及び比較例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。なお、本実施例において、「%」は、特に断りがない限り「質量%」を示す。

本実施例において使用した原料は下記の通りである。

【 0 0 6 1 】

・造粒粒子 (A)

・水難溶性薬物 (a 1)

イブプロフェン、商品名「イブプロフェン 2 5」（B A S F 社製）。2 0 の水に対する溶解度 0 . 0 7 7 m g / m L。

【 0 0 6 2 】

・高分子化合物 (a 2)

ヒドロキシプロピルセルロース、商品名「H P C - S S L」（日本曹達株式会社製）。重量平均分子量 4 0 0 0 0、2 質量% 水溶液の 2 0 における粘度 2 . 4 5 m P a · s。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、商品名「L H - 3 1」（信越化学工業株式会社製）。重量平均分子量 1 0 0 0 0 0。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

・水溶性粉体 (a 3)

アセトアミノフェン、商品名「ピレチノール」(岩城製薬株式会社製)。20 の水に対する溶解度 14 mg / mL、分子量 151.2、平均粒子径 30 μm。

マンニトール、商品名「ペアリトール 50 C」(ロケット社製)。20 の水に対する溶解度 200 mg / mL、分子量 182.2、平均粒子径 50 μm。

乳糖水和物、商品名「Pharmatose 50 M」(DFE Pharma社製)。20 の水に対する溶解度 161 mg / mL、分子量 360.3、平均粒子径 50 μm。

【 0 0 6 4 】

・水難溶性粉体 (a 3 ') : (a 3) 成分の比較成分

結晶セルロース、商品名「セオラス PH - 302」(旭化成ケミカルズ株式会社製)。20 の水に対する溶解度 0.0001 mg / mL 以下、分子量 16200 ~ 48700、平均粒子径 90 μm。

【 0 0 6 5 】

・炭酸水素塩及び炭酸塩からなる群より選ばれる 1 種以上の化合物からなる粒子 (B)

・炭酸水素塩 (b 1)

炭酸水素ナトリウム、商品名「重炭酸ナトリウム KF」(旭硝子株式会社製)。平均粒子径 110 μm。

・炭酸塩 (b 2)

無水炭酸ナトリウム、商品名「乾燥炭酸ナトリウム」顆粒グレード(高杉製薬株式会社製)。平均粒子径 564 μm。

無水炭酸ナトリウム、商品名「乾燥炭酸ナトリウム」粉末グレード(高杉製薬株式会社製)。平均粒子径 45 μm。

炭酸カルシウム、商品名「炭酸カルシウム」(和光純薬工業株式会社製)。平均粒子径 90 μm。

炭酸マグネシウム、商品名「炭酸マグネシウム」(協和化学工業株式会社製)。平均粒子径 100 μm。

炭酸カリウム、商品名「炭酸カリウム」(和光純薬工業株式会社製)。平均粒子径 120 μm。

【 0 0 6 6 】

・その他の成分 (C)

ラウリル硫酸ナトリウム、商品名「SLS」(日光ケミカルズ株式会社製)。

クロスビドン、商品名「Kollidon CL-SF」(BASF社製)。

マンニトール、商品名「ペアリトール 200 SD」(ロケット社製)。

ステアリン酸マグネシウム、商品名「ステアリン酸マグネシウム」(太平化学産業株式会社製)。

【 0 0 6 7 】

< 内服固形錠剤の製造方法 >

まず、(a 1) 成分と、(a 2) 成分と、(a 3) 成分又は (a 3 ') 成分と、を含む造粒粒子 1 ~ 7 をそれぞれ製造した。次いで、各造粒粒子と、(B) 成分と、その他の成分と、を混合して打錠することにより内服固形錠剤を得た。

【 0 0 6 8 】

造粒工程

表 1 に示す組成 (配合成分、含有量 (質量 %)) に従い、造粒粒子を下記の製造方法によりそれぞれ製造した。表 1 中、配合成分の含有量は純分換算量を示す。

造粒粒子の粒子群の平均粒子径は、レーザー回折・散乱粒度分布測定装置「LS230 型」(ベックマン・コールター社製)を用いて測定した。

表 1 に記載の「質量比 (a 3) / (a 1)」は、造粒粒子中の、(a 1) 成分の含有量に対する、(a 3) 成分の含有量の質量割合を意味する。造粒粒子 7 については、造粒粒

10

20

30

40

50

子中の、(a1)成分の含有量に対する、(a3')成分の含有量の質量割合を意味する。

【0069】

(造粒粒子1の製造)

イブプロフェン((a1)成分)2145gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース((a2)成分)858gとを混合して混合物を得た。次いで、該混合物を粉碎機コロプレックス(株式会社パウレック製、160Z型)に投入し、回転数12000rpmの条件で粉碎して粉碎物を得た。該粉碎物の平均粒子径は12μmであった。

次いで、該粉碎物1365gを、予熱しておいたスパイラフロー(フロイント産業株式会社製、SFC-5型)に投入し、給気温度55、排気風量2.7m³/分、ローター回転数200rpmの条件で流動を開始した。

10

排気温度が43以上であることを確認した後、ヒドロキシプロピルセルロース((a2)成分)の水溶液(HPC-SSL:精製水=150:2350(質量比))6000gを、2流体ノズルATF型(穴径1.8mm)を用いて噴霧した。

前記噴霧の後、給気温度を65に変更し、乾燥を行った。排気温度が43に達した時点で、乾燥を終了して造粒物を得た。

得られた造粒物を、目開き850μmの篩を用いて篩過し、造粒粒子1を得た。造粒粒子1の粒子群の平均粒子径は182μmであった。

【0070】

(造粒粒子2の製造)

20

上記造粒粒子1の製造と同様にして、イブプロフェンと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとの粉碎物を得た。

次いで、該粉碎物1365gと、所定量の(a3)成分と、を予熱しておいた前記スパイラフローに投入し、上記造粒粒子1の製造と同様にして流動を開始した。

その後、表1に示す組成となるように、上記造粒粒子1の製造と同様にして、噴霧、乾燥、篩過を行い、造粒粒子2を得た。造粒粒子2の粒子群の平均粒子径を表1に示す。

【0071】

(造粒粒子3~6の製造)

表1に示す組成に従い、(a3)成分の種類、各成分の配合量を変更した以外は、上記造粒粒子2の製造と同様にして造粒粒子3~6をそれぞれ得た。造粒粒子3~6の粒子群の各平均粒子径を表1に示す。

30

【0072】

(造粒粒子7の製造)

表1に示す組成に従い、(a3)成分を(a3')成分に変更した以外は、上記造粒粒子2の製造と同様にして造粒粒子7を得た。造粒粒子7の粒子群の平均粒子径を表1に示す。

【0073】

((b2)の造粒)

実施例31~33で用いた炭酸ナトリウムには、以下に示す方法によって作製したものをを用いた。

40

平均粒子径45μmの無水炭酸ナトリウム、商品名「乾燥炭酸ナトリウム」粉末グレード1kgを、攪拌造粒機(ハイスピードミキサFS-10、深江パウテック株式会社製)に投入した。ここに水50gを添加し、アジテーター回転数300rpm、チョッパー回転数1500rpmにて攪拌、造粒した。攪拌造粒機内の粉体を回収し、恒温槽にて乾燥した。乾燥した粉体を、篩によって所定の粒径毎に分級し、表6に示す平均粒子径の無水炭酸ナトリウムの粒子群を得た。

【0074】

【表 1】

配合成分／含有量(質量%)		造粒粒子						
		1	2	3	4	5	6	7
(a1) 成分	イブプロフェン	60	37	57	52	37	37	37
(a2) 成分	ヒドロキシプロピルセルロース	16	11	8	5	11	11	11
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	24	15	23	21	15	15	15
(a3) 成分	アセトアミノフェン		37					
	マンニトール			12	22	37		
	乳糖水和物						37	
(a3') 成分	結晶セルロース							37
合計(質量%)		100	100	100	100	100	100	100
質量比(a3)/(a1)		0	1.0	0.21	0.42	1.0	1.0	1.0
平均粒子径(μm)		182	193	209	184	254	244	215

10

【0075】

打錠工程

表2～6に示す組成(配合成分、含有量(mg/錠))に従い、各例の内服固形錠剤を下記の製造方法によりそれぞれ製造した。表2～6に記載されている各成分の含有量(mg/錠)は、錠剤1錠当たりの各配合成分の質量である。表2～6中、配合成分の含有量は純分換算量を示す。

20

表2～3中、「(A')成分」は、(A)成分の比較成分であることを示す。

表2～6に記載の「合計(mg)」は、錠剤1錠当たりの配合成分の質量の合計である。「質量比(a3)/(B)」は、錠剤1錠中の、(B)成分の含有量に対する、(a3)成分の含有量の質量割合を意味する。

【0076】

(実施例1～33、比較例1～3)

1錠当たりの組成が表2～6に示す配合割合になるように、混合機(寿工業株式会社製のボーレコンテナミキサー「LM20」、寿工業株式会社製のコンテナ「MC20」)に、(A)成分又は(A')成分と、(B)成分と、(C)成分とを投入した。投入した粉体の総質量を約2kgとした。各配合成分を投入した後、回転数21rpmで混合を20分間行い、混合粉体を得た。

30

次いで、ロータリー式打錠機(株式会社菊水製作所製、リブラ)を用い、得られた混合粉体を、錠剤硬度が約78.5Nとなるように打錠圧を設定し、約9mm径の内服固形錠剤を得た。

【0077】

<評価>

各例の内服固形錠剤について、以下に示す分散性評価試験、及び、錠剤硬度試験をそれぞれ行った。

40

【0078】

[分散性評価試験]

パドル溶出試験器(富山産業株式会社)を用いて分散性評価試験を実施した。

パドルの攪拌翼が十分に隠れる程度の胃モデル液(塩化ナトリウムと塩酸とを水に溶かし、pHを1.8に調整した液)に、錠剤2錠を添加し、崩壊した錠剤が強制的に液中で分散しない程度に攪拌した。

錠剤2錠を、胃モデル液に添加してから5分間経過後に、その液を採取してバイアル瓶に移し、アセトニトリルと酢酸とを添加してイブプロフェンを溶解した。

イブプロフェンを溶解した後、0.45μmのフィルターでろ過し、高速液体クロマトグラフィでイブプロフェンの量を測定した。この高速液体クロマトグラフィの測定結果が

50

ら、錠剤から試験液に分散したイブプロフェンの量を逆算した。

錠剤を添加してから5分間経過後の分散率は、添加した錠剤中のイブプロフェンの総質量に対する、該錠剤から分散したイブプロフェンの質量の割合(%)、を求めることにより算出した。

本実施例において、かかる分散率が50%以上であれば、体内でのイブプロフェンの分散性が十分に高い、と言える。また、かかる分散率が70%以上であれば、体内でのイブプロフェンの分散性が顕著に高く、80%以上であれば、体内でのイブプロフェンの分散性が極めて顕著に高い、と言える。

【0079】

[錠剤硬度試験]

錠剤硬度破壊測定機(富山産業株式会社製、TH-203CP)を用いて、錠剤の硬度を測定した。

測定用の試料として、製造直後の錠剤(初期品)、及び、製造直後の錠剤を50で24時間保存したものの(保存品)のそれぞれ10錠ずつを用いた。そして、錠剤10錠の各硬度を測定し、これらの平均値を求めた。

初期品と保存品との錠剤硬度の差が小さいほど、経時に伴う錠剤硬度の低下が抑制されている。かかる錠剤硬度の差は、10N以下が好ましく、6N以下がより好ましく、5N以下がさらに好ましい。

【0080】

[包装体における薬物収容部の膨張を抑制する効果についての評価]

PTP(プレスルーパッケージ)として、径11.5mm、深さ7mmのポケット(薬物収容部)が成型されたプラスチックシート(厚さ0.30μm、VSL-4610N、住友ベークライト株式会社製)を用いた。

各例の錠剤を、それぞれ前記PTPの薬物収容部に収容し、薬物収容部を塞ぐようにアルミフィルムをPTPにヒートシールすることにより、PTP包装体を作製した。尚、薬物収容部の縁から、プラスチックシートのミシン目(隣接する包装体)までの距離は4mmであるプラスチックフィルムを用いた。

次いで、得られたPTP包装体を、温度50、相対湿度75%RHの条件下で、2週間保管した。そして、下記の評価基準に従い、包装体における薬物収容部の膨張を抑制する効果について評価した。

図1は、上述の保管を行った後のPTP包装体の状態(外観)を示す写真であり、下記評価基準(I、II、III、IV)のそれぞれの状態を示すPTP包装体の一例である。

図1に示すPTP包装体においては、平面視略円形状の薬物収容部1に錠剤が収容され、アルミフィルム2が薬物収容部1を塞ぐように設けられている。

評価基準

I:薬物収容部1の膨張も、アルミフィルム2の剥がれも認められなかった(全く膨れなし)。

II:薬物収容部1の膨張が少し認められたが、プラスチックシートからのアルミフィルム2の剥がれは認められなかった(膨れあり、シール剥がれなし)。

III:薬物収容部1が膨張し、アルミフィルム2がプラスチックシートから剥がれているが、ミシン目までは到達していなかった(膨れあり、シール剥がれあり)。

IV:薬物収容部1が膨張し、アルミフィルム2がプラスチックシートから剥がれてミシン目まで到達していた(シール剥がれあり、ミシン目まで到達)。

【0081】

10

20

30

40

【表 2】

配合成分/含有量 (mg/錠)	比較例					実施例										
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
(A') 成分	造粒粒子1	109														
	造粒粒子7		176													
	造粒粒子2				176	176	176	176	176	176	176					
	造粒粒子3											114				
	造粒粒子4												124			
(B) 成分														176		
(b1)成分	3.5		3.5	1.75	3.5	7	17.5	30	7	7	7	30	30	30		
(C) 成分	ラウリル硫酸 ナトリウム								7		7					
	クロスポリドン										7					
	マンニトール	236.5	240	169.5	171.25	169.5	155.5	143	159	159	152	205	195	143		
	ステアリン酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0		
	マグネシウム	350	350	350	350	350	350	350	350	350	350	350	350	350		
合計 (mg/錠)	0	-	0	37.1	18.6	9.3	3.7	2.2	9.3	9.3	9.3	0.46	0.90	2.2		
分散性	質量比 (a3)/(B)	55	28	55	55	65	80	90	80	80	90	90	90	90		
	5分間経過後の 分散率 (%)															
錠剤 硬度	初期品の錠剤硬度 (N)	79.4	79.1	79.2	78.5	79.4	79.4	78.5	80.4	80.4	81.4	78.5	79.4	78.5		
	保存品の錠剤硬度 (N)	49.0	77.8	49.0	76.5	75.5	75.5	74.5	77.5	77.5	77.5	74.5	68.6	73.5		
	初期品と保存品 との差 (N)	30.4	1.3	30.2	2.0	3.9	3.9	3.9	4.9	2.9	3.9	3.9	9.8	5.9		

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表 3】

配合成分／含有量 (mg/錠)		実施例											
		12	13	14	15	16	17	18	19				
(A')成分	造粒粒子1												
(A)成分	造粒粒子2												
	造粒粒子3												
	造粒粒子4												
	造粒粒子5	176	176	176	176	176	176	176	176	176	176	176	176
	造粒粒子6												
	(B)成分	炭酸水素ナトリウム	3.5	7	17.5	30	7	7	7	7	7	7	7
(C)成分	ラウリル硫酸 ナトリウム					7						7	7
	クロスポビドン									7		7	7
	マンニトール	169.5	166	155.5	143	159	159	152	152	152	152	152	152
	ステアリン酸 マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
合計 (mg/錠)		350	350	350	350	350	350	350	350	350	350	350	350
質量比 (a3)/(B)		18.6	9.3	3.7	2.2	9.3	9.3	9.3	9.3	9.3	9.3	9.3	9.3
分散性		5分間経過後の分散率(%)											
錠剤硬度	初期品の錠剤硬度 (N)	79.4	78.5	79.4	78.5	80.4	80.4	77.5	78.5	78.5	77.5	78.5	78.5
	保存品の錠剤硬度 (N)	76.5	74.5	75.5	73.5	76.5	76.5	74.5	74.5	74.5	74.5	74.5	74.5
	初期品と保存品との差(N)	2.9	3.9	3.9	4.9	3.9	3.9	2.9	3.9	3.9	2.9	3.9	3.9

【 0 0 8 3 】

10

20

30

【表 4】

配合成分／含有量 (mg/錠)		実施例													
		20		21		22		23		24		25		26	
		mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%
(A)成分	造粒子2	176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3
	造粒子5	0	0.0	25	7.1	18	5.1	8	2.3	2.5	0.7	1.3	0.3	2.5	0.7
(B)成分	(b1)成分 炭酸水素ナトリウム	30	8.5	5	1.4	12	3.4	22	6.2	27.5	7.8	28.7	8.2	27.5	7.8
	(b2)成分 無水炭酸ナトリウム(顆粒グレード)	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9
(C)成分	マンニトール	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
	ステアリン酸マグネシウム	350	100	350	100	350	100	350	100	350	100	350	100	350	100
	合計 (mg/錠)		8.5		8.5		8.5		8.5		8.5		8.5		8.5
	(b1) + (b2) (%)	2.2		2.2		2.2		2.2		2.2		2.2		2.2	
	質量比 (a3) / (B)	0		5		1.5		0.36		0.091		0.045		0.091	
	質量比 (b1) / (b2)	59		86		85		81		81		71		81	
分散性	5分間経過後の分散率 (%)	79.5		78.5		77.9		79.4		77.1		78.2		79.3	
錠剤硬度	初期品の錠剤硬度 (N)	76.3		75.3		74.1		76.1		74.1		75.1		75.9	
	保存品の錠剤硬度 (N)	3.2		3.2		3.8		3.3		3.0		3.1		3.4	
	初期品と保存品との差 (N)	I		IV		III		II		I		I		I	
	薬物収容部の膨張														

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

【表5】

配合成分/含有量 (mg/錠)		実施例								
		24		27		28		29		
		mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	
(A)成分	造粒粒子5	176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3	
(B)成分	(b1)成分	炭酸水素ナトリウム	2.5	0.7	2.5	0.7	2.5	0.7	2.5	0.7
	(b2)成分	無水炭酸ナトリウム(顆粒グレード)	27.5	7.8						
		炭酸カルシウム			27.5	7.8				
		炭酸カリウム					27.5	7.8		
	炭酸マグネシウム							27.5	7.8	
(C)成分	マンニトール	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9	
	ステアリン酸マグネシウム	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	
合計 (mg/錠)		350	100	350	100	350	100	350	100	
(b1)+(b2) (%)			8.5		8.5		8.5		8.5	
質量比 (a3)/(B)		2.2		2.2		2.2		2.2		
質量比 (b1)/(b2)		0.091		0.091		0.091		0.091		
分散性	5分間経過後の分散率 (%)	81		55		80		80		
錠剤硬度	初期品の錠剤硬度 (N)	77.1		78.4		79		79.2		
	保存品の錠剤硬度 (N)	74.1		76.2		75.2		75.3		
	初期品と保存品との差 (N)	3.0		2.2		3.8		3.9		
薬物収容部の膨張		I		II		IV		IV		

10

20

30

【0085】

【表6】

配合成分／含有量(mg/錠)		実施例											
		30		31		32		24		33			
(A)成分	(B)成分	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%	mg/錠	%		
造粒子5		176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3	176	50.3		
(b1)成分	炭酸水素ナトリウム	2.5	0.7	2.5	0.7	2.5	0.7	2.5	0.7	2.5	0.7		
(b2)成分	無水炭酸ナトリウム (顆粒グレード)					27.5	7.8		7.8				
	無水炭酸ナトリウム (粉末グレード)	27.5	7.8	27.5	7.8	27.5	7.8			27.5	7.8		
(C)成分	マンニトール	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9	143	40.9		
	ステアリン酸マグネシウム	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3		
合計(mg/錠)		350	100.0	350	100.0	350	100.0	350	100.0	350	100.0		
(b1)+(b2)(%)			8.5		8.5		8.5		8.5		8.5		
質量比 (a3)/(B)		2.2		2.2		2.2		2.2		2.2			
質量比 (b1)/(b2)		0.091		0.091		0.091		0.091		0.091			
(b2)成分の平均粒子径(μm)		45		110		250		564		712			
分散性		59		63		70		81		70			
錠剤硬度	初期品の錠剤硬度(N)	78.5		79.4		78.1		77.1		77.1			
	保存品の錠剤硬度(N)	76.1		76.4		75.1		74.1		74.1			
	初期品と保存品との差(N)	2.4		3.0		3.0		3.0		3.0			
薬物収容部の膨張		III		II		II		I		II			

【0086】

表2～6に示す結果から、本発明を適用した実施例1～33の内服固形錠剤は、比較例1～3の内服固形錠剤に比べて、体内での薬物の分散性が高く、かつ、経時に伴う錠剤硬度の低下が抑制されていることが確認できる。

また、炭酸水素塩(b1)として炭酸水素ナトリウム、炭酸塩(b2)として炭酸ナトリウム又は炭酸カルシウム、を含み、かつ炭酸水素塩(b1)/炭酸塩(b2)で表される質量比が2以下である実施例22～33では、包装体の薬物収容部の膨張が抑制されていることが確認できる。

10

20

30

40

50

【 図 1 】


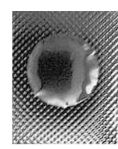
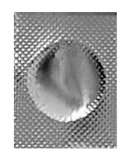

評価基準	I	II	III	IV
PTP包装体 の外観	 全く膨れなし	 膨れあり シール剥がれなし	 膨れあり シール剥がれあり	 シール剥がれあり ミシン目まで剥離

図 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 K	9/26	(2006.01)	A 6 1 K 9/26
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

(72)発明者 立花 政明
東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 尾谷 明希
東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

審査官 常見 優

(56)参考文献 国際公開第2007/126063(WO,A1)
国際公開第2011/121824(WO,A1)
特表2010-511614(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)