

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6418878号
(P6418878)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月19日 (2018. 10. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/04 (2006. 01)

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 9/20 (2006. 01)

A 6 1 K 9/20

請求項の数 5 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2014-204278 (P2014-204278)
 (22) 出願日 平成26年10月2日 (2014. 10. 2)
 (65) 公開番号 特開2016-74611 (P2016-74611A)
 (43) 公開日 平成28年5月12日 (2016. 5. 12)
 審査請求日 平成29年6月16日 (2017. 6. 16)

(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
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100108578
 弁理士 高橋 詔男
 (74) 代理人 100094400
 弁理士 鈴木 三義
 (74) 代理人 100152272
 弁理士 川越 雄一郎
 (74) 代理人 100153763
 弁理士 加藤 広之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与用錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水難溶性薬物 (a) を含む粒子群 (A) と、炭酸塩及び炭酸水素塩からなる群より選ばれる少なくとも一種 (B) との混合物、を含有し、

円柱部と、該円柱部の一方の端面の周縁近傍から、該一方の端面の中心に向かうに従って膨出する第 1 の球欠部と、該円柱部の他方の端面の周縁近傍から、該他方の端面の中心に向かうに従って膨出する第 2 の球欠部と、を有し、

前記一方の端面周縁と前記第 1 の球欠部の周縁との距離 (1) が 0 . 0 2 ~ 0 . 3 m m であり、

前記他方の端面周縁と前記第 2 の球欠部の周縁との距離 (2) が 0 . 0 2 ~ 0 . 3 m m であり、

前記円柱部の直径 () が 5 ~ 1 3 m m であり、

前記第 1 の球欠部の天頂と前記第 2 の球欠部の天頂との距離 () は、3 . 7 ~ 1 0 . 4 m m であり、

前記一方の端面に対して直径 (1) の位置で垂直方向に切断した際の断面は、前記第 1 の球欠部表面の曲線における天頂部の曲率半径 (1) と前記直径 (1) との比 (1) / (1) が 0 . 8 以上 1 . 4 4 以下 であり、

前記他方の端面に対して直径 (2) の位置で垂直方向に切断した際の断面は、前記第 2 の球欠部表面の曲線における天頂部の曲率半径 (2) と前記直径 (2) との比 (2) / (2) が 0 . 8 以上 1 . 4 4 以下 であり、

前記距離()と、前記直径()との比()/()が0.8以下であることを特徴とする、経口投与用錠剤。

【請求項2】

前記曲率半径(1)は、前記第1の球欠部の周縁部よりも天頂部の方が大きいことを特徴とする、請求項1に記載の経口投与用錠剤。

【請求項3】

前記曲率半径(2)は、前記第2の球欠部の周縁部よりも天頂部の方が大きいことを特徴とする、請求項1又は2に記載の経口投与用錠剤。

【請求項4】

前記円柱部の一方の端面と他方の端面との距離(h)が1～7mmであることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の経口投与用錠剤。

10

【請求項5】

前記(B)成分は、炭酸水素塩であることを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載の経口投与用錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経口投与用錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

20

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の薬物は、優れた解熱、鎮痛等の作用を有することから、解熱鎮痛成分として広く用いられている。

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経口投与用錠剤(イブプロフェン等含有錠剤)は、薬物が水溶性高分子化合物等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】

イブプロフェン等含有錠剤は、頓服薬として服用されることが多く、即効性が求められる。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、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。

30

これに対し、錠剤が崩壊するまでの時間を短くすることを目的として、例えば、有効薬剤と、薬学的に許容される水崩壊性又は水溶性賦形剤と、を含有し、二重凸形状を形成する主面表面が向かい合った投与剤型が提案されている(特許文献1参照)。この特許文献1の技術においては、投与剤型が水性媒質と接触して約3分以内に実質的に崩壊又は溶解するように崩壊性の向上が図られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特表2005-526095号公報

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

薬物を含む造粒粒子群を製造する際には、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、粒子のコーティング、錠剤の形状等について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薬物である。このため、造粒粒子群に含まれる薬物が水難溶性薬物である従来の錠剤においては、体内での崩壊性を高めるだけで即効性を良くすることは困難であった。

本発明者らは、検討により、体内での錠剤の崩壊性を高めるだけでなく、体内で崩壊

50

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。

【0006】

ところで、口から服用される経口投与用錠剤には、種々の形状を有するものがある。

例えば、平たい円柱における両方の端面のそれぞれの周縁がテーパ状に面取り加工された形態の円形スミ角錠；平面視円形であり、円柱の両端面のそれぞれに球欠部（ドーム形状の部分）を有する形態の二段R錠がある。

前記二段R錠は、円柱の端面周縁（錠剤の角部分）が丸みのある形状であることから飲みやすく、服用性が良好である。しかし、二段R錠の製造においては、打錠時に、原料に打錠圧が均一に加わりにくいことから、錠剤における粉体の密度に偏りが生じやすい。この錠剤中の過密な部分は、薬物の体内での分散性が低いため、二段R錠には即効性の点で問題がある。

10

前記円形スミ角錠の製造においては、打錠時に、原料に打錠圧が均一に加わりやすいことから、錠剤中に粉体の過密な部分が形成されにくく、錠剤全体が一様な状態をとりやすい。このため、円形スミ角錠は、薬物の体内での分散性が高まり、即効性が良好である。しかし、円形スミ角錠は、錠剤の角部分が鋭角形状であることから飲みにくく、服用性の点で問題がある。

特許文献1に記載された投与剤型は、二段R錠であり、服用性は良いものの、即効性が不十分であった。

【0007】

20

本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであり、即効性及び服用性がいずれも優れた経口投与用錠剤、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した結果、水難溶性薬物に、炭酸塩及び／又は炭酸水素塩を併用し、かつ、特定の錠剤形状を採用することにより、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明の経口投与用錠剤は、水難溶性薬物（a）を含む粒子群（A）と、炭酸塩及び炭酸水素塩からなる群より選ばれる少なくとも一種（B）と、を含有し、円柱部と、該円柱部の一方の端面の周縁近傍から、該一方の端面の中心に向かうに従って膨出する第1の球欠部と、該円柱部の他方の端面の周縁近傍から、該他方の端面の中心に向かうに従って膨出する第2の球欠部と、を有し、前記一方の端面周縁と前記第1の球欠部の周縁との距離（1）が0～0.3mmであり、前記他方の端面周縁と前記第2の球欠部の周縁との距離（2）が0～0.3mmであり、前記円柱部の直径（3）が5～13mmであり、前記一方の端面に対して直径（1）の位置で垂直方向に切断した際の断面は、前記第1の球欠部表面の曲線の曲率半径（1）と前記直径（1）との比（1）/（1）が0.8以上3.8未満であり、前記他方の端面に対して直径（2）の位置で垂直方向に切断した際の断面は、前記第2の球欠部表面の曲線の曲率半径（2）と前記直径（2）との比（2）/（2）が0.8以上3.8未満であり、前記第1の球欠部の天頂と前記第2の球欠部の天頂との距離（4）と、前記直径（3）との比（4）/（3）が0.8以下であることを特徴とする。

30

40

【0010】

本発明の経口投与用錠剤においては、前記曲率半径（1）は、前記第1の球欠部の周縁部よりも天頂部の方が大きいことが好ましい。

本発明の経口投与用錠剤においては、前記曲率半径（2）は、前記第2の球欠部の周縁部よりも天頂部の方が大きいことが好ましい。

本発明の経口投与用錠剤においては、前記円柱部の一方の端面と他方の端面との距離（h）が1～7mmであることが好ましい。

【発明の効果】

50

【 0 0 1 1 】

本発明の経口投与用錠剤は、即効性及び服用性がいずれも優れる。

本発明の経口投与用錠剤の製造方法によれば、即効性及び服用性がいずれも優れた経口投与用錠剤を製造できる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 】 本発明の経口投与用錠剤の一実施形態を示す平面図である。

【 図 2 】 図 1 の X - X 断面図である。

【 図 3 】 本発明の経口投与用錠剤の他の実施形態を示す断面図である。

【 図 4 】 本発明の範囲外の錠剤の一実施形態を示す断面図である。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 3 】

(経口投与用錠剤)

本発明の経口投与用錠剤 (以下単に「錠剤」ともいう。) は、水難溶性薬物 (a) を含む粒子群 (A) (以下「 (A) 成分」ともいう。) と、炭酸塩及び炭酸水素塩からなる群より選ばれる少なくとも一種 (B) (以下「 (B) 成分」ともいう。) と、を含有する。

加えて、本発明の錠剤は、円柱部と、該円柱部の一方の端面の周縁近傍から、該一方の端面の中心に向かうに従って膨出する第 1 の球欠部と、該円柱部の他方の端面の周縁近傍から、該他方の端面の中心に向かうに従って膨出する第 2 の球欠部と、を有する。

20

【 0 0 1 4 】

< 錠剤の組成 >

本発明の錠剤は、 (A) 成分と、 (B) 成分と、必要に応じて他の成分と、を含有する。

【 0 0 1 5 】

(A) 成分

本発明における (A) 成分は、水難溶性薬物 (a) (以下「 (a) 成分」ともいう。) を含む粒子群である。

本発明において、水難溶性薬物とは、 20 の水に対する溶解度が 0 ~ 1 . 3 g / 1 0 0 m L である薬物をいう。

【 0 0 1 6 】

30

(a) 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、ケトプロフェン、メフェナミック、メクロフェナミック、ピロキシカム、エテンザミド、メロキシカム、スリダク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、アリルイソプロピルアセチル尿素、プロムワレリル尿素等の催眠・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、ジメンヒドリナート等の鎮うん剤；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、スピロノラクトン、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、グリセオフルビン等の抗生物質；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、トレピプトン、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、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、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

40

50

。これらの中でも、本発明による効果が特に顕著に得られることから、非ステロイド性炎症剤が好ましい。

【0017】

(a)成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

錠剤中の(a)成分の含有割合は、錠剤の服用量及び製造性等を勘案して決定され、錠剤1錠当たり、例えば0.25～81質量%が好ましく、2～72質量%がより好ましく、4～56質量%がより好ましい。

錠剤中の(a)成分の含有割合が、好ましい下限値以上であると、十分な薬効が得られる。また、薬物以外の配合成分の含有量が相対的に少なくなるため、錠剤の1回当たりの服用量の低減化が図れ、服用性がより良好になる。一方、好ましい上限値以下であれば、打錠時における粉体の打錠成型機等への付着が抑制され、製造性が良好になる。

【0018】

(A)成分は、(a)成分の粒子群でもよいし、(a)成分とこれ以外の成分との粒子群でもよい。

(a)成分とこれ以外の成分との粒子群は、(a)成分の粒子群と、(a)成分以外の成分の粒子群と、の混合物でもよいし、(a)成分とこれ以外の成分との造粒粒子群でもよいし、該造粒粒子群と(a)成分の粒子群と(a)成分以外の成分の粒子群とからなる群より選ばれる2以上の混合物でもよい。中でも、(a)成分の体内での分散性がより高まることから、(a)成分とこれ以外の成分との造粒粒子群が好ましい。

(a)成分とこれ以外の成分との造粒粒子群としては、(a)成分と後述の結合剤との造粒粒子群がより好ましく、(a)成分と水溶性高分子化合物との造粒粒子群がさらに好ましい。

(a)成分以外の成分としては、結合剤以外に、後述の界面活性剤、崩壊剤、賦形剤などが挙げられる。

(a)成分とこれ以外の成分との粒子群、に占める(a)成分の割合は、(A)成分の総質量に対して20質量%以上が好ましく、30～70質量%がより好ましい。

【0019】

(A)成分は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

(A)成分としては、(a)成分の粒子群、(a)成分とこれ以外の成分との造粒粒子群が好ましい。

錠剤中の(A)成分の含有割合は、錠剤1錠当たり、例えば20～80質量%が好ましく、25～70質量%がより好ましい。

【0020】

(B)成分

本発明における(B)成分は、炭酸塩及び炭酸水素塩からなる群より選ばれる少なくとも一種である。経口投与用錠剤において、(B)成分は、主に、体内での(a)成分の分散性向上に寄与する。

【0021】

(B)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。

(B)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。

上記の中でも、(B)成分としては、粉体の流動性もしくは吸湿性、又は錠剤の体内での分散性の面から、炭酸水素塩が好ましく、炭酸水素ナトリウムがより好ましい。

【0022】

(B)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。

錠剤中の(B)成分の含有割合は、錠剤1錠当たり、下限値としては1.5質量%以上が好ましく、2質量%以上がより好ましく、2.5質量%以上がさらに好ましい。一方、上限値としては95質量%以下が好ましく、50質量%以下がより好ましく、20質量%以下がさらに好ましい。

錠剤中の（Ｂ）成分の含有割合が、前記の好ましい下限値以上であると、（ａ）成分の体内での分散性がより向上する。また、（Ｂ）成分が多量に含まれると、錠剤を服用した際に苦味や塩味といった不快な味を感じるようになる。前記の好ましい上限値以下であれば、錠剤を服用した際に前記不快な味が感じられにくくなる。

【００２３】

他の成分

本発明の錠剤は、（Ａ）成分及び（Ｂ）成分以外に、必要に応じて他の成分を含有してもよい。

（Ａ）成分及び（Ｂ）成分以外に含有してもよい他の成分としては、本発明の効果を阻害しない範囲で、通常、経口投与用錠剤に配合されている成分を用いることができる。

かかる他の成分としては、例えば、界面活性剤、結合剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤、香料、矯味剤（甘味料、酸味料など）、（ａ）成分以外の薬物等が挙げられる。

【００２４】

本発明の錠剤は、（Ａ）成分及び（Ｂ）成分に加えて、さらに界面活性剤（以下「（Ｃ）成分」ともいう。）を含有することが好ましい。（Ｃ）成分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）成分の分散性の向上がより図られる。

（Ｃ）成分としては、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、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、両性界面活性剤などが挙げられる。

【００２５】

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。

【００２６】

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。

【００２７】

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

10

20

30

40

50

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。

尚、上記例示のノニオン界面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(E O)の平均付加モル数を表す。

【0028】

10

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。

【0029】

(C)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、(C)成分としては、体内での(a)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。この中でも、より良好な濡れ性を(a)成分に付与できることから、アルキル硫酸エステル塩が特に好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムがもっとも好ましい。

20

錠剤中の(C)成分の含有割合は、錠剤1錠当たり、例えば0.005~45質量%が好ましく、0.025~22.5質量%がより好ましい。

錠剤中の(C)成分の含有割合が、前記の好ましい範囲内であれば、より良好な濡れ性を(a)成分に付与でき、体内での(a)成分の分散性がさらに向上する。

【0030】

結合剤としては、水溶性高分子化合物又は水膨潤性高分子化合物が挙げられる。ここでいう「水溶性高分子化合物」とは、20の水に対する溶解度が1mg/mL以上であり、重量平均分子量が1000以上の化合物をいう。「水膨潤性高分子化合物」とは、重量平均分子量が1000以上であり、水を加えると透明、混濁又は懸濁の粘稠な液性を示す化合物をいう。

30

結合剤として具体的には、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、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、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等が挙げられる。中でも、結合剤としては、より良好な濡れ性を(a)成分に付与でき、体内での(a)成分の分散性向上の効果が高いことから、水溶性高分子化合物が好ましく、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースが特に好ましい。

結合剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

錠剤中の結合剤の含有割合は、錠剤1錠当たり、例えば0.01~27質量%が好ましい。錠剤中の結合剤の含有割合が、前記の好ましい下限値以上であると、錠剤に十分な濡れ性及び硬度が付与され、体内での(a)成分の分散性がより向上する。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、造粒時又は打錠時における粉体の装置への付着がより軽減する。

40

【0031】

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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン等が挙げられる。

賦形剤としては、前記崩壊剤で例示した成分に加えて、乳糖、コーンスターチ、タルク、結晶セルロース(アビセルなど)、粉糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシ

50

ウム、L - システイン等が挙げられる。

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、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

香料としては、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、レモン油など）等が挙げられる。

甘味料としては、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、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、乳酸、又はこれらの塩等が挙げられる。

【0032】

(a) 成分以外の薬物としては、アセトアミノフェン、無水カフェイン又はその水和物、ロキソプロフェンナトリウム等が挙げられる。

【0033】

<錠剤の形状>

本発明の経口投与用錠剤は、円柱部と、該円柱部の一方の端面の周縁近傍から、該一方の端面の中心に向かうに従って膨出する第1の球欠部と、該円柱部の他方の端面の周縁近傍から、該他方の端面の中心に向かうに従って膨出する第2の球欠部と、を有する。

図1及び図2は、本発明の経口投与用錠剤の一実施形態を示す。図1は、錠剤を第1の球欠部側から見た平面図である。図2は、図1のX - X断面図、すなわち、前記一方の端面に対して直径(1)の位置で垂直方向に切断した際の断面を示す図である。

【0034】

本実施形態の錠剤100は、平面視真円形であり、円柱部10と、第1の球欠部20と、第2の球欠部30と、を有する一体成形物であり、全体として円板状である。

第1の球欠部20は、円柱部10の一方の端面(第1の端面)12の周縁12a近傍から、第1の端面12の中心12cに向かうに従って円弧状に膨出する。第1の球欠部20の表面24は球冠状であって、第1の球欠部20と円柱部10との境界は、平面視円形の仮想平面22とされる。

第2の球欠部30は、円柱部10の他方の端面(第2の端面)14の周縁14a近傍から、第2の端面14の中心14cに向かうに従って円弧状に膨出する。第2の球欠部30の表面34は球冠状であって、第2の球欠部30と円柱部10との境界は、平面視円形の仮想平面32とされる。

【0035】

錠剤100において、第1の端面12の周縁12aと、第1の球欠部20の周縁22a(仮想平面22の外周)と、の距離(1)は、0 ~ 0.3 mmである。中でも、服用性がより良好となることから、距離(1)の上限値としては0.25 mm以下が好ましく、0.20 mm以下がより好ましく、下限値としては0.02 mm以上が好ましく、0.05 mm以上がより好ましい。

第2の端面14の周縁14aと、第2の球欠部30の周縁32a(仮想平面32の外周)と、の距離(2)は、前記距離(1)と同様である。距離(1)と距離(2)とは同じでもよいし、異なってもよい。

【0036】

錠剤100において、円柱部10の直径()とは最大径をいう。本実施形態では、第1の端面12における任意の直径(1)と、第2の端面14における任意の直径(2)と、が同じ長さであり、直径(1)及び直径(2)がそれぞれ最大径である。

円柱部10の直径()は、5 ~ 13 mmである。中でも、服用性がより良好となることから、直径()の上限値としては12.5 mm以下が好ましく、12 mm以下がより好ましく、下限値としては5 mm以上であればよく、(a)成分の配合量又は賦形剤の配合量等を考慮し、適宜決定すればよい。

【0037】

本発明において、球欠部表面の曲線の曲率半径とは、円柱部の端面における任意の直径

10

20

30

40

50

を通るように、該端面に対して垂直方向に切断した際の断面において、球欠部表面が描く曲線を円の一部分と見なした際のその円の半径をいう。本発明の錠剤は、球欠部表面の曲線の曲率半径が、球欠部表面の位置によって異なるものでもよく、球欠部表面の位置によらず一律なものでもよい。

図2に示す錠剤100における曲率半径(1)及び曲率半径(2)は、球欠部表面の位置によらず一律である。

【0038】

錠剤100において、第1の球欠部20の表面24の曲線の曲率半径(1)は、7.5~40mmが好ましく、8.5~35mmがより好ましく、10~30mmがさらに好ましい。

10

曲率半径(1)を、前記の好ましい下限値以上とすることで、第1の端面12と天頂25との距離が短くなり、錠剤の厚さが厚くなりにくい。これにより、服用性が良好となり、また、体内での(a)成分の分散性が高まる。一方、前記の好ましい上限値以下とすることで、錠剤表面に適度な湾曲が形成され、服用性がより良好になる。

第2の球欠部30の表面34の曲線の曲率半径(2)は、前記曲率半径(1)と同様である。曲率半径(1)と曲率半径(2)とは同じでもよいし、異なってもよい。

【0039】

錠剤100において、第1の端面12に対して直径(1)の位置で垂直方向に切断した際の断面は、前記曲率半径(1)と前記直径(1)との比(1)/(1)が0.8以上3.8未満である。かかる比(1)/(1)は、0.85以上3.6未満が好ましく、0.9以上3.5未満がより好ましい。

20

かかる比(1)/(1)が、前記下限値以上であれば、体内での(a)成分の分散性が高まり、一方、前記上限値以下であれば、服用性が良好となる。

第2の端面14に対して直径(2)の位置で垂直方向に切断した際の断面における、前記曲率半径(2)と前記直径(2)との比(2)/(2)は、前記の比(1)/(1)と同様である。比(1)/(1)と比(2)/(2)とは同じでもよいし、異なってもよい。

【0040】

第1の端面12に対する第1の球欠部20の天頂25と、第2の端面14に対する第2の球欠部30の天頂35との距離() (すなわち、錠剤の厚さ)は、3.7~10.4mmが好ましく、4.0~10.0mmがより好ましく、4.3~9.6mmがさらに好ましい。

30

かかる距離()を、前記の好ましい下限値以上とすることで、錠剤の強度や硬度が維持しやすくなり、輸送中に錠剤の摩損等が生じにくくなる。一方、前記の好ましい上限値以下とすることで、服用性がより良好になる。

【0041】

錠剤100において、前記距離()と前記直径()との比()/()は、0.8以下である。かかる比()/()の上限値としては、0.76以下が好ましく、0.73以下がより好ましく、下限値としては、0.28以上が好ましく、0.31以上がより好ましく、0.33以上がさらに好ましい。

40

かかる比()/()が、前記上限値以下であれば、服用性が良好になる。一方、前記下限値以上であれば、錠剤の強度や硬度が維持しやすくなり、輸送中に錠剤の摩損等が生じにくくなる。

【0042】

円柱部10の第1の端面12と第2の端面14との距離(h)は、1~7mmであることが好ましく、1.5~5mmがより好ましい。

かかる距離(h)が、前記の好ましい下限値以上であれば、錠剤の強度や硬度が維持しやすくなり、輸送中に錠剤の摩損等が生じにくくなる。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、服用性が良好になる。

【0043】

50

尚、上記の距離（ １ ）、距離（ ２ ）、直径（ １ ）、直径（ ２ ）、距離（ ）及び距離（ h ）は、いずれも、それぞれ該当する錠剤の箇所をノギス等で測定できる。

曲率半径（ １ ）及び曲率半径（ ２ ）は、柔軟性のある定規を用いて第 1 及び第 2 の球欠部表面の曲線（円弧）の長さを測定し、別に測定した距離（ １ ）、距離（ ２ ）、直径（ １ ）、直径（ ２ ）の値を利用して算出できる。

【 0 0 4 4 】

本発明の錠剤は、図 1 及び図 2 に示す実施形態の錠剤 1 0 0 に限定されず、これ以外の実施形態であってもよい。

錠剤 1 0 0 では、球欠部表面の位置によらず、曲率半径（ １ ）及び曲率半径（ ２ ）がそれぞれ一律であったが、例えば図 3 に示す実施形態の錠剤 2 0 0 のように、球欠部表面の位置によって異なる実施形態（いわゆる二段 R 錠）であってもよい。

図 3 に示す実施形態の錠剤 2 0 0 は、平面視真円形であり、円柱部 1 0 と、第 1 の球欠部 2 2 0 と、第 2 の球欠部 2 3 0 と、を有する一体成形物であり、全体として円板状である。

第 1 の球欠部 2 2 0 は、第 1 の端面 1 2 の周縁 1 2 a 近傍から、第 1 の端面 1 2 の中心 1 2 c に向かうに従って円弧状に膨出する。第 1 の球欠部 2 2 0 の表面 2 2 4 は球冠状であって、第 1 の球欠部 2 2 0 と円柱部 1 0 との境界は、平面視円形の仮想平面 2 2 2 とされる。第 2 の球欠部 2 3 0 は、第 2 の端面 1 4 の周縁 1 4 a 近傍から、第 2 の端面 1 4 の中心 1 4 c に向かうに従って円弧状に膨出する。第 2 の球欠部 2 3 0 の表面 2 3 4 は球冠状であって、第 2 の球欠部 2 3 0 と円柱部 1 0 との境界は、平面視円形の仮想平面 2 3 2 とされる。

錠剤 2 0 0 においては、第 1 の球欠部 2 2 0 の天頂部の曲線についての曲率半径（ １ ）が、第 1 の球欠部 2 2 0 の周縁部の曲線についての曲率半径（ １ ）よりも大きいとされる。同様に、第 2 の球欠部 2 3 0 の天頂部の曲線の曲率半径（ ２ ）が、第 2 の球欠部 2 3 0 の周縁部の曲線についての曲率半径（ ２ ）よりも大きいとされる。このように曲率半径が異なる錠剤 2 0 0 では、第 1 の球欠部 2 2 0 の周縁 2 2 2 a、及び第 2 の球欠部 2 3 0 の周縁 2 3 2 a 近傍の丸みが大きくなる。これにより、飲みやすさが高まり、服用性がより良好となる。

前記曲率半径（ １ ）は、2 ～ 5 mm が好ましく、2 ～ 4 mm がより好ましい。前記曲率半径（ ２ ）は、前記曲率半径（ １ ）と同様である。曲率半径（ １ ）と曲率半径（ ２ ）とは同じでもよいし、異なってもよい。

【 0 0 4 5 】

また、錠剤 1 0 0 は、平面視真円形であったが、平面視楕円形であってもよい。平面視楕円形である実施形態においては、円柱部の端面に対して、直径のどの位置でも、垂直方向に切断した際の断面は、曲率半径と直径との比（ 0 . 8 以上 3 . 8 未満）の関係が維持される。

【 0 0 4 6 】

< 経口投与用錠剤の製造方法 >

上記本発明の経口投与用錠剤は、前記（ A ）成分と前記（ B ）成分とを打錠する方法により製造できる。

かかる錠剤の製造方法の一実施形態としては、前記（ A ）成分と前記（ B ）成分とを混合して混合物を得る工程（混合工程）と、前記混合物を打錠して錠剤を成形する工程（成形工程）と、を備える方法が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

< 混合工程 >

混合工程では、（ A ）成分と、（ B ）成分と、必要に応じて他の成分と、を混合して混合物を得る。

前記（ A ）成分は、（ a ）成分の原末をそのまま用いてもよく、造粒したもの（造粒粒子群）を用いてもよい。この造粒粒子群には、例えば、（ a ）成分の原末を造粒したもの、（ a ）成分とこれ以外の成分とを造粒したものが用いられる。

(a)成分には、平均粒子径が30 μm未満の粒子群を用いることが好ましい。(a)成分の平均粒子径の上限値としては、30 μm未満が好ましく、より好ましくは15 μm以下であり、さらに好ましくは2 μm以下である。一方、その下限値としては、特に限定されないが、0.01 μm以上が好ましく、より好ましくは0.1 μm以上である。(a)成分の粒子群の平均粒子径が、好ましい上限値以下であれば、(a)成分の体内での分散性がより向上する。一方、好ましい下限値以上であれば、粉碎効率が良好となり、製造効率の向上が図れる。

前記(B)成分は、原末をそのまま用いることができる。(B)成分の粒子群の平均粒子径は、10～800 μmが好ましい。

本明細書において、粒子群の平均粒子径とは、体積平均粒子径を意味し、レーザー回折・散乱法により測定される値を示す。例えば、レーザー回折・散乱式粒度分布測定装置「LA-920」(株式会社堀場製作所製)を用いてマニュアルフローセル測定法により測定される。

【0048】

(A)成分の造粒粒子群((a)成分を含む造粒粒子群)を製造する方法には、公知の造粒方法を用いればよく、乾式造粒法、湿式造粒法のいずれも用いることができる。

乾式造粒法としては、例えば乾式圧縮法が挙げられ、具体的には、(a)成分とこれ以外の成分とを混合して得られた混合物を圧縮して造粒する方法が挙げられる。

湿式造粒法としては、例えば流動層造粒法、攪拌造粒法、押出し造粒法、転動造粒法、捏和・破碎造粒等が挙げられる。これらの中でも、湿式造粒法が好ましく、流動層造粒法、攪拌造粒法が特に好ましい。

流動層造粒法による造粒粒子群の製造は、例えば、攪拌型流動造粒装置(例えば株式会社パウレック製のマルチプレックス、フロンイント産業株式会社製のスパイラフロー等)を用いて、前記水性液を噴霧しながら造粒することにより実施できる。

攪拌造粒法による造粒粒子群の製造は、例えば、攪拌造粒機(例えば深江パウテック株式会社製のハイスピードミキサー、株式会社ダルトン製の高速攪拌造粒機)を用いて、前記水性液を噴霧又は滴下しながら攪拌錬合した後に、押出し造粒機(たとえば株式会社ダルトン製のドームグラン)を用いて造粒することにより実施できる。

造粒条件は、特に限定されないが、(a)成分の融点よりも低い温度で行うことが好ましい。例えば(a)成分がイブプロフェンの場合、65よりも低い温度で造粒することが好ましい。

【0049】

湿式造粒法として具体的には、(a)成分と崩壊剤等との混合物に、結合剤を含有する水性液を噴霧しながら造粒する方法が挙げられる。その際、該水性液に、必要に応じて賦形剤、界面活性剤などの他の成分を添加してもよい。

(a)成分と崩壊剤等との混合物の平均粒子径は、好ましくは1～600 μmである。

結合剤としては、錠剤の崩壊性、及び体内での(a)成分の分散性がより高まることから、水溶性高分子化合物を配合することが好ましい。

該水性液における結合剤の濃度は、好ましくは0.2～20質量%である。

結合剤を含有する水性液の噴霧は、造粒粒子群中の(a)成分の含有量が5～60質量%となるまで行うのが好ましく、10～55質量%となるまで行うのがより好ましい。(a)成分の含有量が、前記の好ましい下限値以上であれば、(a)成分以外の成分の配合量を減らせるため、1回当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。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、打錠時における流動性がより良好になり、粉体の打錠成型機等への付着が抑制される。

【0050】

また、湿式造粒法として具体的には、(a)成分以外の薬物及び賦形剤などの他の成分を流動させつつ、(a)成分を含有する分散液を噴霧しながら造粒する方法が挙げられる。その際、該分散液には、必要に応じて結合剤などの他の成分を添加してもよく、体内での(a)成分の分散性がより高まることから、該分散液に界面活性剤を配合することが

10

20

30

40

50

好ましい。該分散液における界面活性剤の濃度は、好ましくは0.5～10質量%である。

【0051】

該分散液中に分散している(a)成分の平均粒子径は、好ましくは0.01～10μmである。該分散液としては、所望の平均粒子径を有する(a)成分の市販品があれば、これをそのまま溶媒に分散させてなる分散液を用いればよく、又は、(a)成分を分散させた分散液をビーズミル等で粉碎処理して所望の平均粒子径に制御した分散液を用いてもよい。ビーズミルで粉碎処理する場合、一般的なビーズを用いることができる。例えば、ジルコニア、ポリスチレン、ポリウレタン、ガラス又はステンレスを素材としたビーズを用いることができ、ビーズ径が0.015μmから20mmの範囲にあるものを用いることができる。

10

【0052】

該分散液が噴霧される、(a)成分以外の薬物及び賦形剤などの他の成分の平均粒子径は、5～500μmが好ましく、10～300μmがより好ましい。

かかる平均粒子径が前記の好ましい下限値以上であれば、錠剤の服用性がより向上する。また、粉体の流動性が良好になり、製造時のハンドリング性が向上する。一方、前記の好ましい上限値以下であれば、体内での(a)成分の分散性がより良好になる。また、造粒粒子の粒子径の粗大化が起こりにくくなる。

【0053】

造粒後、得られた造粒粒子群に対し、体積平均粒子径や粒度分布を整えるための整粒処理(粉碎、篩過等)を行ってもよい。

20

【0054】

(A)成分とこれ以外の成分との造粒粒子群の平均粒子径は、70～500μmが好ましく、100～350μmがより好ましい。造粒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、造粒粒子群の流動性が良好になり、製造時のハンドリング性が向上し、一方、前記の好ましい上限値以下であれば、造粒粒子の粗大化が抑制される。

【0055】

混合工程においては、(A)成分と、(B)成分と、必要に応じて他の成分と、を混合して混合物(混合粉体)を得る。

その際、(B)成分を湿式造粒することなく、(A)成分((a)成分を含む造粒粒子群)と(B)成分の粒子群との混合物を得ることが好ましい。すなわち、加水せずに(B)成分を(A)成分と混合することが好ましい。これにより、(a)成分の安定化が図れる。また、製造時、粉体の打錠成型機等への付着が抑制される。

30

混合方法としては、粉体混合、乾式造粒法が好適であり、より簡便な方法であることから、粉体混合が特に好ましい。これによって、崩壊性及び体内での分散性のより高い錠剤が得られやすい。

【0056】

本工程での混合操作には、一般的に用いられる混合機を用いることができる。混合機としては、例えば、ボーレコンテナミキサー(寿工業株式会社製)、V型混合機(株式会社ダルトン製)、リボンミキサー(株式会社ダルトン製)等が挙げられる。

40

本工程では、全成分を混合機に投入して混合することもできるし、一部の成分を混合した後、残りの成分を逐次投入して混合することもできる。

【0057】

<成形工程>

成形工程では、上記混合工程で得られた混合物を打錠して錠剤を成形する。

打錠方法は、打錠後の錠剤が上述した特定の形状となるように設計された杵、を備えた打錠成型機を用いて成形す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。例えば、打錠圧は、錠剤の硬度が4～10kgf(39～99N)となるように設定することが好ましい。

50

【0058】

成形工程の後、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。

【0059】

上述した本発明の錠剤は、水難溶性薬物（a）を含む粒子群（A）に、炭酸塩及び炭酸水素塩からなる群より選ばれる少なくとも一種（B）を併用することで、体内での（a）成分の分散性が向上し、即効性が高まる。

加えて、本実施形態の錠剤100は、特定の形状、すなわち、円柱部10と第1の球欠部20と第2の球欠部30とを有し、距離（1）及び距離（2）がそれぞれ0～0.3mm、直径（1）及び直径（2）がそれぞれ5～13mm、曲率半径と直径との比（1）/（1）及び比（2）/（2）がそれぞれ0.8以上3.8未満、距離（ ）と直径との比（ ）/（1）及び比（ ）/（2）がそれぞれ0.8以下である。

かかる形状の錠剤100においては、打錠時に均一に圧力が加わりやすいことで、体内での（a）成分の分散性が向上し、即効性が高まる。さらに、服用した際、咽頭部との接触が少ないため、飲みやすく、服用性に優れる。

このように、本実施形態の錠剤100によれば、即効性と服用性との両立が図れる。

【実施例】

【0060】

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。尚、本実施例において、「%」は、特に断りがない限り「質量%」を示す。

【0061】

本実施例において使用した原料は下記の通りである。

- ・（A）成分：水難溶性薬物（a）を含む粒子群

（A）成分として、以下に示す（a）成分の粒子群、（a）成分とこれ以外の成分との造粒粒子群を用いた。

【0062】

- ・（a）成分：水難溶性薬物

イブプロフェン、商品名「イブプロフェンDC25」（BASF社製）、平均粒子径25μm。

アスピリン、商品名「RHODINE3220」（Novacyl社製）、平均粒子径130μm。

アリルイソプロピルアセチル尿素、商品名「アリプロナール粉砕品」（金剛化学株式会社製）、平均粒子径30μm。

【0063】

- ・造粒粒子群

造粒粒子群（1）：以下に示す造粒方法により調製したもの。

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が表1に示す混合比率となるように、リボンミキサー（5L、株式会社徳寿工作所製）を用い、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合計約3kgを混合した。その後、ピンミル粉砕機（株式会社パウレック製）を用い、約30分間共粉砕した。得られた共粉砕物の体積平均粒子径は13.7μmであった。該共粉砕物の体積平均粒子径は、ベックマン・コールター株式会社製の製品名LS13320を用いて測定した（測定条件：ドライパウダーモジュール、所要時間20秒間）。粉砕機の温度は、GRAPHTEC社製の製品名midilogger GL200A-UM-801を用いて測定した。この後、得られた共粉砕物とアセトアミノフェンとを混合した。

次に、ヒドロキシプロピルセルロースの6質量%水溶液にD-マンニトールを溶解して

噴霧用水性液を調製した。

次に、スパイラフロー（フロイント産業株式会社製、5型）を用い、前記共粉碎物とアセトアミノフェンとの混合物約2.3kgに、前記噴霧用水性液を噴霧しながら造粒した。噴霧終了後、排気温度が43℃になるまで乾燥し、平均粒子径200μmの造粒粒子群(1)を得た。

【0064】

造粒粒子群(2)：以下に示す造粒方法により調製したもの。

攪拌機付きの容器内で、ヒドロキシプロピルセルロースの2質量%水溶液を調製した。次に、表1に示す混合比率となるように、この2質量%水溶液にイブプロフェンを投入して分散させ、合計約1kgの分散液を得た。この分散液を、ビーズミル（寿工業株式会社製、UAM015）で処理し、粒子径が約0.5μmのイブプロフェン粒子が分散した粉碎分散液を得た。

次に、表1に示す混合比率となるように、前記粉碎分散液1kgにラウリル硫酸ナトリウムを溶解させて噴霧用水性液を調製した。次いで、流動層造粒機（株式会社パウレック製、MP-01）を用い、50℃の空気を供給し、平均粒子径が30μmのアセトアミノフェンを投入して流動させつつ、前記噴霧用水性液を噴霧しながら造粒を行った。噴霧終了後、排気温度が43℃になるまで乾燥し、平均粒子径200μmの造粒粒子群(2)を得た。

【0065】

【表1】

配合成分/含有割合[質量%]		造粒粒子群	
		(1)	(2)
(a)成分	イブプロフェン	37.35	48.37
他の成分	ラウリル硫酸ナトリウム	0	1.63
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.75	1.63
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	14.94	0
	マンニトール	4.61	0
	アセトアミノフェン	37.35	48.37
合計[質量%]		100	100
平均粒子径[μm]		200	200

【0066】

・(B)成分：炭酸塩及び炭酸水素塩からなる群より選ばれる少なくとも一種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）。

【0067】

・他の成分

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）。

ヒドロキシプロピルセルロース、商品名「HPC-SSL」（日本曹達株式会社製）2質量%水溶液の20℃における粘度2.5mPa・s、結合剤。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、商品名「LH-31」（信越化学株式会社製）、崩壊剤。

クロスボビドン、商品名「Kollidon CL-SF」（BASF社製）、崩壊剤。

マンニトール、商品名「ペアリトール200SD」（ロケットジャパン社製）、賦形剤。

D-マンニトール、商品名「ペアリトール50C」（ロケットジャパン社製）、賦形剤。

乾燥水酸化アルミニウムゲル、商品名「S - 1 0 0」（協和化学工業株式会社製）、制酸剤。

アセトアミノフェン、商品名「アセトアミノフェン R K F - 2 0」（岩城製薬株式会社製）、薬物。

無水カフェイン、商品名「0 . 2 / 0 . 5」（白鳥製薬株式会社製）、薬物。

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）、滑沢剤。

【0068】

<経口投与用錠剤の製造方法>

表2～6に示す組成（配合成分、含有割合（質量％／錠））に従い、各例の経口投与用錠剤を下記の製造方法によりそれぞれ製造した。

表に記載されている各成分の含有割合（質量％／錠）は、錠剤1錠当たりの各配合成分の含有割合である。表中、配合成分の含有割合は、純分換算量での値を示す。

【0069】

（実施例1～14）

1錠当たりの組成が表2及び表3に示す組成となるように、混合機（ボーレコンテナミキサー：コトブキ技研工業株式会社製、20型）に全配合成分の約3kgを投入し、30分間混合して混合粉体を得た。

次いで、ロータリー式打錠機（株式会社菊水製作所社製、リブラ）を用い、表2及び表3に示す仕様となるように、得られた混合粉体を前記打錠機に充填し、打錠圧600kgで打錠することにより、図1及び図2に示す錠剤100と同様の形状Pである経口投与用錠剤を得た。

ただし、実施例1、4、5は参考例である。

【0070】

（実施例15）

1錠当たりの組成が表4に示す組成となるように、実施例1～14と同様にして、全配合成分の約3kgの混合粉体を得た。その際、（A）成分として、造粒粒子群（1）とアリルイソプロピルアセチル尿素の粒子群とを配合した。

次いで、ロータリー式打錠機（株式会社菊水製作所社製、リブラ）を用い、表4に示す仕様となるように、得られた混合粉体を前記打錠機に充填し、打錠圧600kgで打錠することにより、図3に示す錠剤200と同様の形状Qである経口投与用錠剤を得た。

【0071】

（実施例16）

1錠当たりの組成が表4に示す組成となるように、実施例1～14と同様にして、全配合成分の約3kgの混合粉体を得た。その際、（A）成分として、造粒粒子群（2）とアリルイソプロピルアセチル尿素の粒子群とを配合した。

次いで、ロータリー式打錠機（株式会社菊水製作所社製、リブラ）、及び、所定の形状を有する杵を用い、打錠することにより経口投与用錠剤を得た。

次いで、ロータリー式打錠機（株式会社菊水製作所社製、リブラ）を用い、表4に示す仕様となるように、得られた混合粉体を前記打錠機に充填し、打錠圧600kgで打錠することにより、図3に示す錠剤200と同様の形状Qである経口投与用錠剤を得た。

【0072】

（比較例1～5）

表5に示す組成となるように、実施例1～14と同様にして、全配合成分の約3kgの混合粉体を得た。

次いで、ロータリー式打錠機（株式会社菊水製作所社製、リブラ）を用い、表5に示す仕様となるように、得られた混合粉体を前記打錠機に充填し、打錠圧600kgで打錠することにより、図1及び図2に示す錠剤100と同様の形状Pである経口投与用錠剤を得た。

【0073】

10

20

30

40

50

(比較例 6、7)

表 6 に示す組成となるように、実施例 1 ~ 14 と同様にして、全配合成分の約 3 kg の混合粉体を得た。

次いで、ロータリー式打錠機（株式会社菊水製作所社製、リブラ）を用い、表 6 に示す仕様となるように、得られた混合粉体を前記打錠機に充填し、打錠圧 600 kg で打錠することにより、図 4 に示す錠剤 300 と同様の形状 R である経口投与用錠剤を得た。

図 4 に示す実施形態の錠剤 300 は、平面視真円形であり、円柱部 310 における両方の端面 312、314 のそれぞれの周縁に、平面状の隅切り 312a、314a が設けられた、いわゆる円形スミ角錠である。

【0074】

上記で得られた各例の経口投与用錠剤について、端面周縁と球欠部の周縁との距離（1）及び距離（2）、円柱部の端面における任意の直径（1）及び直径（2）、球欠部表面の曲線の曲率半径（1）及び曲率半径（2）、曲率半径と直径との比（1）／（1）及び比（2）／（2）、第 1 の球欠部の天頂と第 2 の球欠部の天頂との距離（1）及び距離（2）と直径との比（1）／（1）及び比（2）／（2）をそれぞれ測定、算出し、これらの結果を表 2 ~ 6 に示した。

尚、実施例 15 及び実施例 16 についての曲率半径は、球欠部表面（天頂部）の曲線の曲率半径（1）及び曲率半径（2）と、球欠部表面（周縁部）の曲線の曲率半径（1）及び曲率半径（2）と、を示した。その他の例の経口投与用錠剤は、球欠部表面の位置によらず、曲率半径が一律なものである。

各例の経口投与用錠剤において、距離（1）と距離（2）とは同じ値であり、直径（1）と直径（2）とは同じ値であり、曲率半径（1）と曲率半径（2）とは同じ値であり、比（1）／（1）と比（2）／（2）とは同じ値であり、比（1）／（2）と比（2）／（1）とは同じ値である。

【0075】

< 評価 >

各例の経口投与用錠剤について、即効性及び服用性をそれぞれ評価した。その結果を表 2 ~ 6 に示した。

【0076】

[即効性の評価]

パドル溶出試験器（富山産業株式会社）を用い、以下のようにして分散性評価試験を行った。

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、経口投与用錠剤 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。

前記錠剤 2 錠を、胃モデル液に添加してから 10 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（a）成分を溶解した。

（a）成分を溶解した後、0.45 μm のフィルターでろ過し、高速液体クロマトグラフィで（a）成分の量を測定した。この高速液体クロマトグラフィの測定結果から、錠剤から胃モデル液に分散した（a）成分の量を逆算した。

錠剤を添加してから 10 分間経過後の分散率は、添加した錠剤中の（a）成分の質量に対する、該錠剤から分散した（a）成分の質量の割合（％）、を求めることにより算出した。

本評価において、かかる分散率が 60％以上であれば、体内での（a）成分の分散性が十分に高く、その錠剤は即効性が良い、と言える。また、かかる分散率が 65％以上であることがより好ましく、70％以上であることがさらに好ましい、と言える。

【0077】

[服用性の評価]

20 ~ 50 歳代の女性パネラー 10 名に対し、経口投与用錠剤 2 錠を 1 回、各自のタイミングで、水と一緒に服用する服用性評価試験を行った。服用時の水の量は 100 mL 以

10

20

30

40

50

下とした。

錠剤２錠を服用する際、錠剤の喉の通りやすさについて、下記の評価基準に基づいて評価した。

評価基準

- 7点：非常に良い。
- 6点：かなり良い。
- 5点：やや良い。
- 4点：どちらともいえない。
- 3点：やや悪い。
- 2点：かなり悪い。
- 1点：非常に悪い。

10

そして、女性パネラー１０名のうちの最高点と最低点とを除く８名の評価点の平均値を算出し、下記の判定基準に基づいて服用性を評価した。

判定基準

- ： 6 ～ 7 点。
 - ： 5 ～ 6 点未満。
 - ： 4 ～ 5 点未満。
 - ×： 4 点未満。
- 【 0 0 7 8 】

【表 2】

配合成分/含有割合[質量%/錠]		実施例						
(A) 成分	(a) 成分	1	2	3	4	5	6	7
	イブプロフェン	0	19.36	19.49	19.49	18.38	19.49	19.49
	アスピリン	50.06	0	0	0	0	0	0
(B) 成分	アリルイソプロピルアセチル尿素	5.01	8.94	9.00	9.00	8.49	9.00	9.00
	炭酸水素ナトリウム	6.67	8.94	9.00	9.00	8.49	3.00	3.00
	ラウリル硫酸ナトリウム	0	0.66	0	0	0	0	0
	マンニトール	11.68	14.89	14.99	14.99	19.80	20.99	20.99
他の成分	クロスポビドン	2.92	5.20	5.25	5.25	4.95	5.25	5.25
	乾燥水酸化アルミニウムゲル	5.84	10.43	10.49	10.49	9.90	10.49	10.49
	アセトアミノフェン	10.85	19.36	19.49	19.49	18.38	19.49	19.49
	無水カフェイン	6.67	11.92	11.99	11.99	11.31	11.99	11.99
	ステアリン酸マグネシウム	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
合計 [質量%/錠]		100	100	100	100	100	100	100
1錠当たりの質量 [mg]		599.3	335.7	333.5	333.5	353.6	333.5	333.5
仕様	錠剤の形状	P	P	P	P	P	P	P
	端面周縁と球欠部の周縁との距離($\alpha 1$), ($\alpha 2$) [mm]	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	円柱部の端面における直径($\sigma 1$), ($\sigma 2$) [mm]	12.0	9.0	9.0	9.0	9.0	10.0	10.0
	球欠部表面の曲線の曲率半径($\beta 1$), ($\beta 2$) [mm]	30.0	13.0	7.5	33.0	32.0	8.5	8.0
	比($\beta 1$)/($\sigma 1$), 比($\beta 2$)/($\sigma 2$)	2.50	1.44	0.83	3.67	3.56	0.85	0.80
	第1の球欠部の天頂と第2の球欠部の天頂との距離(γ) [mm]	5.0	5.0	5.6	4.7	5.7	5.6	5.6
評価	比(γ)/($\sigma 1$), 比(γ)/($\sigma 2$)	0.42	0.56	0.62	0.52	0.63	0.56	0.56
	錠剤の即効性 [10分間経過後の分散率(%)]	71	80	64	77	77	68	64
錠剤の服用性		◎	◎	◎	△	○	◎	◎

【 0 0 7 9 】

【表 3】

配合成分/含有割合[質量%/錠]			実施例										
			8	9	10	11	12	13	14				
(A)成分	(a)成分	イブプロフェン	19.61	19.73	19.49	19.49	19.49	19.49	19.49				
		アスピリン	0	0	0	0	0	0	0				
		アリルイソプロピルアセチル尿素	9.05	9.11	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00				
(B)成分		炭酸水素ナトリウム	2.41	1.82	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00				
		ラウリル硫酸ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0				
		マンニトール	21.11	21.24	14.99	14.99	14.99	14.99	14.99				
他の成分		クロスポビドン	5.28	5.31	5.25	5.25	5.25	5.25	5.25				
		乾燥水酸化アルミニウムゲル	10.56	10.62	10.49	10.49	10.49	10.49	10.49				
		アセトアミノフェン	19.61	19.73	19.49	19.49	19.49	19.49	19.49				
		無水カフェイン	12.07	12.14	11.99	11.99	11.99	11.99	11.99				
		ステアリン酸マグネシウム	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30				
		合計 [質量%/錠]	100	100	100	100	100	100	100				
仕様	1錠当たりの質量 [mg]		331.5	329.5	333.5	333.5	333.5	333.5	333.5				
	錠剤の形状		P	P	P	P	P	P	P				
	端面周縁と球欠部の周縁との距離(α1), (α2) [mm]		0.20	0.20	0.10	0.22	0.29	0.12	0.12				
	円柱部の端面における直径(σ1), (σ2) [mm]		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0				
	球欠部表面の曲線の曲率半径(β1), (β2) [mm]		13.0	13.0	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5				
	比(β1)/(σ1), 比(β2)/(σ2)		1.44	1.44	1.28	1.28	1.28	1.28	1.28				
評価	第1の球欠部の天頂と第2の球欠部の天頂との距離(γ) [mm]		5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	7.0	7.0				
	比(γ)/(σ1), 比(γ)/(σ2)		0.56	0.56	0.67	0.67	0.67	0.78	0.74				
	錠剤の即効性 [10分間経過後の分散率(%)]		67	64	78	77	77	79	78				
	錠剤の服用性		◎	◎	◎	○	△	△	○				

【 0 0 8 0 】

【表 4】

配合成分/含有割合[質量%/錠]			実施例	
			15	16
(A) 成分	造粒 粒子群	種類	(1)	(2)
		イブプロフェン	17.68	19.24
		ラウリル硫酸ナトリウム	0	0.65
		ヒドロキシプロピルセルロース	2.72	0.65
		低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.07	0
		D-マンニトール	2.18	0
		アセトアミノフェン	17.68	19.24
	(a) 成分	アリルイソプロピルアセチル尿素	8.16	8.88
(B) 成分	炭酸水素ナトリウム		8.16	8.88
他の成分	マンニトール		10.88	14.80
	クロスポビドン		4.77	5.16
	乾燥水酸化アルミニウムゲル		9.52	10.36
	無水カフェイン		10.88	11.84
	ステアリン酸マグネシウム		0.3	0.3
合計 [質量%/錠]			100	100
1錠当たりの質量 [mg]			367.6	337.9
仕様	錠剤の形状		Q	Q
	端面周縁と球欠部の周縁との距離(α1), (α2) [mm]		0.1	0.1
	円柱部の端面における直径(σ1), (σ2) [mm]		9.0	9.0
	球欠部表面の曲線の曲率半径(β1), (β2) [mm]		10.5	10.5
	球欠部表面の曲線の曲率半径(ε1), (ε2) [mm]		3.6	3.6
	比(β1)/(σ1), 比(β2)/(σ2)		1.2	1.2
	第1の球欠部の天頂と第2の球欠部の天頂との距離(γ) [mm]		6.1	5.8
	比(γ)/(σ1), 比(γ)/(σ2)		0.68	0.64
評価	錠剤の即効性 [10分間経過後の分散率(%)]		79	86
	錠剤の服用性		◎	◎

【 0 0 8 1 】

【表 5】

配合成分/含有割合 [質量%/錠]		比較例				
		1	2	3	4	5
(A) 成分	(a) 成分	21.42	19.49	19.49	19.49	17.88
	イブプロフェン					
	アリルイソプロピルアセチル尿素	9.89	9.00	9.00	9.00	8.25
(B) 成分	炭酸水素ナトリウム	0	9.00	9.00	9.00	13.75
他の成分	マンニトール	16.48	14.99	14.99	14.99	16.50
	クロスポビドン	5.77	5.25	5.25	5.25	4.81
	乾燥水酸化アルミニウムゲル	11.54	10.49	10.49	10.49	9.63
	アセトアミノフェン	21.42	19.49	19.49	19.49	17.88
	無水カフェイン	13.18	11.99	11.99	11.99	11.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	合計 [質量%/錠]	100	100	100	100	100
1錠当たりの質量 [mg]		303.4	333.5	333.5	333.5	363.6
仕様	錠剤の形状	P	P	P	P	P
	端面周縁と球欠部の周縁との距離 ($\alpha 1$), ($\alpha 2$) [mm]	0.2	0.1	0.4	0.1	0.1
	円柱部の端面における直径 ($\sigma 1$), ($\sigma 2$) [mm]	9.0	9.0	9.0	9.0	8.5
	球欠部表面の曲線の曲率半径 ($\beta 1$), ($\beta 2$) [mm]	13.0	35.0	10.5	7.0	10.0
	比 ($\beta 1$)/($\sigma 1$), 比 ($\beta 2$)/($\sigma 2$)	1.44	3.89	1.17	0.78	1.18
	第1の球欠部の天頂と第2の球欠部の天頂との距離 (γ) [mm]	4.8	5.5	5.5	6.3	7.5
評価	比 (γ)/($\sigma 1$), 比 (γ)/($\sigma 2$)	0.53	0.61	0.61	0.70	0.88
	錠剤の即効性 [10分間経過後の分散率 (%)]	20	80	73	54	70
	錠剤の服用性	◎	×	×	◎	×

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表 6】

配合成分/含有割合[質量%/錠]			比較例	
			6	7
(A) 成分	(a) 成分	イブプロフェン	21.42	19.49
		アリルイソプロピルアセチル尿素	9.89	9.00
(B) 成分		炭酸水素ナトリウム	0	9.00
他の成分		マンニトール	16.48	14.99
		クロスポビドン	5.77	5.25
		乾燥水酸化アルミニウムゲル	11.54	10.49
		アセトアミノフェン	21.42	19.49
		無水カフェイン	13.18	11.99
		ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.3
合計 [質量%/錠]			100	100
1錠当たりの質量 [mg]			303.4	333.5
仕様		錠剤の形状	R	R
		端面周縁と球欠部の周縁との距離($\alpha 1$), ($\alpha 2$) [mm]	—	—
		円柱部の端面における直径($\sigma 1$), ($\sigma 2$) [mm]	10.0	10.0
		球欠部表面の曲線の曲率半径($\beta 1$), ($\beta 2$) [mm]	無し	無し
		比($\beta 1$)/($\sigma 1$), 比($\beta 2$)/($\sigma 2$)	—	—
		第1の球欠部の天頂と第2の球欠部の天頂との距離(γ) [mm]	—	—
		比(γ)/($\sigma 1$), 比(γ)/($\sigma 2$)	—	—
評価		錠剤の即効性 [10分間経過後の分散率(%)]	32	80
		錠剤の服用性	×	×

【0083】

表 2 ~ 6 に示す評価結果から、本発明を適用した実施例 1 ~ 16 の経口投与用錠剤は、即効性及び服用性がいずれも優れていることが確認できた。

【符号の説明】

【0084】

10 円柱部、12 端面(第1の端面)、14 端面(第2の端面)、20 第1の球欠部、22 仮想平面、24 表面、25 天頂、30 第2の球欠部、32 仮想平面、34 表面、35 天頂、100 錠剤、200 錠剤、300 錠剤。

【図 1】

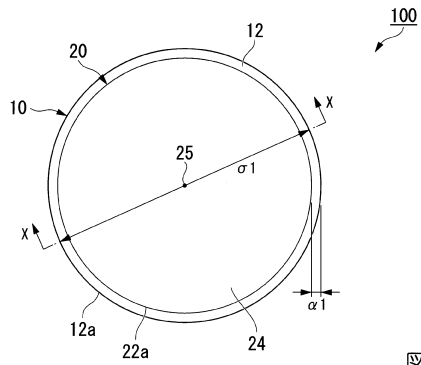


図 1

【図 3】

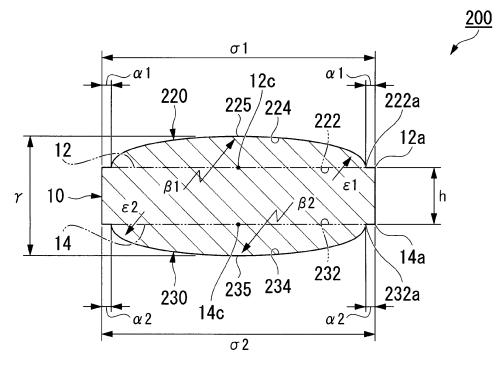


図 3

【図 2】

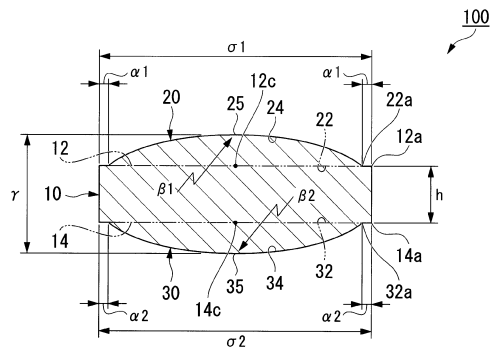


図 2

【図 4】

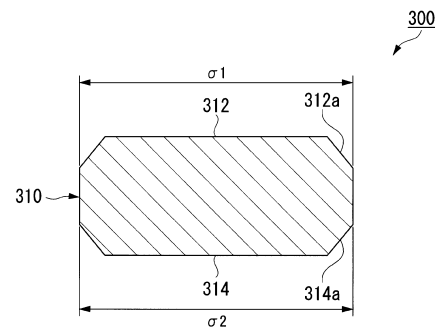


図 4

フロントページの続き

- (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
- (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

審査官 石井 裕美子

- (56)参考文献 特表2005-526095(JP,A)
佐藤 英明、齊藤 静男、林 豊彦、嚥下性に優れた錠剤形状の研究、日本感性工学会論文誌、
2010年、Vol. 9, No. 2, p. 137-143
佐藤 英明、齊藤 静男、池田 充宏、シニア世代にとって服用間の優れた錠剤形状の研究、日
本感性工学会論文誌、2011年、Vol. 10, No. 3, p. 417-423
オメブラゾール錠20「SW」、医薬品添付文書、2009年 6月
ニセルゴリン錠 ヒルプリンN錠5mg、医薬品添付文書、2007年 6月
アナストロゾール錠1mg「マイラン」、医薬品添付文書、2014年 3月
パファリン配合錠A81、医薬品添付文書、2014年 1月

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/69

A61K 31/00 - 33/44

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)