

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 9 月 6 日(06.09.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/129644 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/055634
- (22) 国際出願日: 2013 年 3 月 1 日(01.03.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-046501 2012 年 3 月 2 日(02.03.2012) JP
特願 2012-239773 2012 年 10 月 31 日(31.10.2012) JP
- (71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小林 正範(KOBAYASHI Masanori); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 伊藤 佳孝(ITO Yoshitaka); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 真栄田 篤(MAEDA Atsushi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 柏原 澄栄(KASHIHARA Sumie); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大竹 勝人(OTAKE Katsuto); 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目 3 番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 森田 憲一, 外(MORITA Kenichi et al.); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目 6 7 番 8 号 板橋中央ビル 5 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: RAPIDLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 速崩壊性錠剤

(57) Abstract: Provided are: a rapidly disintegrating tablet (in particular, an orally disintegrating tablet) containing drug-containing particles imparting a desired function based on the properties of the drug, which tablet still fully expresses the function even after a formulation step which might sometimes have an impact on the function thereof; and a method for producing the same. The rapidly disintegrating tablet is obtained by treating, with carbon dioxide in a super critical or subcritical state or with carbon dioxide liquid or gas, a drug and a material which is given the function of a binding agent by treatment with carbon dioxide in a super critical or subcritical state or with carbon dioxide liquid or gas.

(57) 要約: 薬物の特性に基づく所望の機能を付与した薬物含有粒子を含有する錠剤であっても、その機能に影響をもたらすことのある製剤化工程を経ても、当該機能を十分に発現する速崩壊性錠剤(特に、口腔内崩壊錠)、及びその製造方法を提供する。前記速崩壊性錠剤は、薬物、及び超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理して得られる。

WO 2013/129644 A1

明 細 書

発明の名称：速崩壊性錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素にて処理することにより多孔性構造を有する、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）に関する。また、本発明は、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素にて処理することにより多孔性構造を有する、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 医薬品製剤を提供する際、温度または湿度に不安定な薬物や、苦味を有する薬物、徐放性を付与することが必要な薬物等、薬物の特性によって、ある種の機能を付与した薬物含有粒子を含む医薬品製剤の開発が求められることが多々ある。

[0003] 医薬品製剤のなかでも錠剤は、患者の服用コンプライアンス上、最適な剤形のひとつとして、広く医療の現場に提供されている。

一方、１９８０年代に行われた厚生省厚生科学研究シルバーサイエンス研究によれば、「高齢者に投与最適な新規製剤及び新規包装容器の作成研究」（東京女子医大、杉原正泰氏ほか）という報告が行われている（薬事日報 平成元年８月２２日発行；非特許文献１）。例えば、新規製剤として、a) 口腔溶解型製剤、b) ペースト状製剤、c) ゼリー状製剤がとり上げられており、中でも口腔溶解型製剤及びペースト状製剤はその服用の容易さ、安定性より共に高齢者にとって服用が容易な製剤とされている。

口腔内崩壊錠は、嚥下の能力の低下した患者に適した剤形であり、水の摂取に制限のある疾患や、就寝前や外出時など水なしで飲むことも可能な利便性の高い剤形として広く知られている。

[0004] 口腔内崩壊錠に関する製剤技術としては、成形性の低い糖類を、成形性の

高い糖類を結合剤として、噴霧し、被覆及び／または造粒してなる造粒物を含む口腔内崩壊錠に関する発明が報告されている（特許文献１）。

また、供給材料の流動性不良や加圧時における材料の加圧部材への付着などの障害が発生するといった製造上の不具合を改善するため、薬剤、水溶性結合剤及び水溶性賦形剤を含む乾燥状態の錠剤材料を錠剤の形態として、その形態を維持可能な硬度とするために最低必要な低圧力で加圧成形する打錠工程と、打錠工程で成形された錠剤に吸湿させるための加湿工程と、加湿工程で加湿された錠剤を乾燥させる乾燥工程と、を備えることを特徴とする速溶解性錠剤の製造方法に関する発明が報告されている（特許文献２）。

また、薬物、糖類、及びポリエチレングリコールを含有してなる組成物において、該組成物を低圧打錠後に、前記ポリエチレングリコールが溶融する温度条件下に昇温することにより、ポリエチレングリコールが薬物及び糖類との間に粒子間架橋を形成することにより、多孔性構造を有する口腔内崩壊錠に関する発明が報告されている（特許文献３）。

更に、口腔内における崩壊時間を延長させることなく、錠剤強度を高め、摩損度を改善するため、薬物、希釈剤、及び薬物と希釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなり、融点の低い糖類が錠剤中に均一に配合され、薬物および／または希釈剤粒子間に、融点の低い糖類の溶融固化物による架橋を形成してなる口腔内速崩壊性錠剤に関する発明（特許文献４）、生理活性物質及びポリビニルアルコールーポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含有する口腔内崩壊錠に関する発明（特許文献５）、迅速な崩壊性、及び十分な錠剤強度を有する速崩壊性錠剤を製するため、（１）有効成分と、アクリルコポリマーと、少なくとも１種の薬理学的に許容される添加剤とを混合する工程、（２）（１）の工程で得られた混合物を、圧縮成形する工程、及び（３）（２）の工程で得られた圧縮成形物を５０～１００℃の温度条件下で一定時間保温する工程からなることを特徴とする速崩壊性錠剤の製造方法に関する発明（特許文献６）、粉末形態の成分が、加圧液化ガスまたはガス混合物と接触され、均一化され、加圧化で成型型に導入され、減圧され

ることを特徴とする速崩壊性錠剤の製造方法に関する発明（特許文献7）、活性成分、添加剤、及び超臨界流体可溶性物質を含む混合物を打錠して錠剤を製造する段階と、前記錠剤を超臨界流体と接触させて超臨界流体可溶性物質を抽出し、錠剤中に微細空隙を形成させる段階とを含む方法によって製造された口腔内速崩壊錠に関する発明（特許文献8）等が報告されている。

[0005] しかしながら、流通工程における速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の割れ欠けは依然として課題となっており、更なる技術の改善が必要である。また、機能性粒子が本来有する機能を維持した上で、製剤取扱い上十分な製剤硬度を有し、かつ速やかな崩壊性を有する錠剤（速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠））を提供するためには、更なる技術の改善が必要である。

また、加熱処理や加湿処理は、薬物が分解する恐れがあることから、薬物の安定性に影響を与えない速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の製造方法を提供するために、更なる技術の改善が必要である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第WO95／20380号パンフレット

特許文献2：特許第2919771号公報

特許文献3：特開平11－33084号公報

特許文献4：特開2004－292457号公報

特許文献5：特開2006－76971号公報

特許文献6：国際公開第WO2006／070845号パンフレット

特許文献7：特開2007－516977号公報

特許文献8：特表2012－509315号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：「高齢者に投与最適な新規製剤及び新規包装容器の作成研究」東京女子医大、杉原正泰氏ほか、薬事日報、平成元年8月22日発行

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、錠剤の割れ欠けを改善した速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を提供することにある。

また本発明の課題は、加湿処理や加温処理に不安定な薬物にも適用可能な速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を提供することにある。更に本発明の課題は、薬物の特性に基づく所望の機能を付与した薬物含有粒子（以下、機能性粒子と略記することもある。）を含有する錠剤であっても、製剤化工程（製剤設計上、高温度や高湿度で処理される場合もあり、機能性薬物含有粒子の機能に影響をもたらすこともある）を経ても、当該機能を十分に発現する、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を提供することにある。

本発明の別の課題は、加湿処理や加温処理に不安定な薬物にも適用可能な速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の製造方法を提供することにある。また、本発明の別の課題は、薬物の特性に基づく所望の機能を付与した薬物含有粒子を含有する錠剤であっても、製剤化工程（製剤設計上、高温度や高湿度で処理される場合もあり、薬物が分解する恐れ、あるいは機能性薬物含有粒子の機能に影響をもたらすこともある）を経ても、薬物自体安定な、あるいは機能性粒子の当該機能を十分に発現する、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の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

[0009] 係る状況下、発明者らは、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理したところ、融点またはガラス転移温度が降下する物質が存在し、当該物質が成分と成分との空隙に、所謂「粒子間」架橋を構築することにより、結合剤として機能することを知った。

また、穏和な処理条件で製造が可能であることから、かくして得られた速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）は、錠剤中に温度または湿度に不安定な薬物が含まれたり、或いは機能性粒子（例えば、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、徐放性粒子等）が含まれる場合、該安定性や所望の機能を十分に維持した上で、多孔性構造を有することから、製剤取

扱い上十分な錠剤硬度を有し、かつ速やかな崩壊性を有する錠剤（速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠））を提供できるものと考え、本発明を完成させるに至った。

[0010] すなわち、本発明は、

[1] 薬物、及び超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を含有し、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理して得られる速崩壊性錠剤、

[2] 超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより融点またはガラス転移温度が降下する物質である、[1]に記載の速崩壊性錠剤、

[3] 超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ポリビニルカプロラクタム-ポリビニル酢酸-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポビドン、ポビドン/酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤、メタクリル酸コポリマーLD、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、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/ポリビニルアルコール プレミックス製剤、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（40）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーL、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、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分散液、エチルセルロース、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラッ

ク、カーボマー、及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートからなる群より選択される１種または２種以上である、〔１〕または〔２〕の速崩壊性錠剤、

〔４〕超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、錠剤の重量に対し０．１重量％以上５０重量％以下である、〔１〕～〔３〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔５〕更に、可塑剤を含む〔１〕～〔４〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔６〕更に、崩壊剤を含む〔１〕～〔５〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔７〕錠剤硬度が２０Ｎ以上である、〔１〕～〔６〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔８〕落下試験による破損錠数の割合が５％以下の、〔１〕～〔７〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔９〕速崩壊性錠剤が口腔内崩壊錠である、〔１〕～〔８〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔１０〕口腔内崩壊時間が１２０秒以内である、〔９〕の速崩壊性錠剤、

〔１１〕薬物が、温度もしくは湿度に不安定な薬物及び／または機能性粒子を構成する、〔１〕～〔１０〕のいずれかの速崩壊性錠剤、

〔１２〕機能性粒子が、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、及び徐放性粒子からなる群より選択される１種または２種以上の粒子である、〔１１〕の速崩壊性錠剤、

〔１３〕（１）薬物と、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質とを混合する工程、

（２）（１）の混合物を圧縮成形して錠剤を調製する工程、及び

（３）（２）の錠剤を、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理する工程

を含む、速崩壊性錠剤の製造方法、

〔１４〕超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより融点またはガラス転移温度が降下する物質である、〔１３〕の速崩壊性錠剤の製造方法、

〔１５〕超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポビドン、ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤、メタクリル酸コポリマーＬＤ、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、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／ポリビニルアルコール プレミックス製剤、ポリオキシエチレン（１９６）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（４０）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥ、メタクリル酸コポリマーＬ、乾燥メタクリル酸コポリマーＬＤ、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分散液、エチルセルロース、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、及びカーボマーからなる群より選択される１種または２種以上である、〔１３〕または〔１４〕の速崩壊性錠剤の製造方法、

〔１６〕超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、錠剤の重量に対し０．１重量％以上５０重量％以下である、〔１３〕～〔１５〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔１７〕更に、可塑剤を含む〔１３〕～〔１６〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔１８〕更に、崩壊剤を含む〔１３〕～〔１７〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔１９〕錠剤硬度が２０Ｎ以上である、〔１３〕～〔１８〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔２０〕速崩壊性錠剤が口腔内崩壊錠である、〔１３〕～〔１９〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔２１〕口腔内崩壊時間が１２０秒以内である、〔２０〕の速崩壊性錠剤の製造方法、

〔２２〕薬物が、温度もしくは湿度に不安定な薬物及び／または機能性粒子を構成する、〔１３〕～〔２１〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔２３〕機能性粒子が、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、及び徐放性粒子からなる群より選択される１種または２種以上の粒子である、〔２２〕の速崩壊性錠剤の製造方法、

〔２４〕０．１ＭＰａ以上５０ＭＰａ以下、かつ－４０℃以上１００℃以下の二酸化炭素で処理することを含む、〔１３〕～〔２３〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法、

〔２５〕気体二酸化炭素により処理した、〔１３〕～〔２４〕のいずれかの速崩壊性錠剤の製造方法に関する。

発明の効果

〔００１１〕 本発明によれば、割れ欠けを改善した耐破損性を有し、かつ口腔内で速崩壊性を有する速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の提供が可能である。また、例えば、室温程度の穏和な条件での処理が可能であることから、温度または湿度に不安定な薬物や、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、徐放性粒子等が含まれる場合、該安定性や所望の機能を十分に維持した上で、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の提供が可能である。

発明を実施するための形態

〔００１２〕 以下、本発明の実施の形態について、詳細に説明する。

本明細書において、「超臨界（状態）」とは、圧力、温度ともに臨界点を超えた非凝縮性高密度流体を意味する。

また、「亜臨界（状態）」とは、圧力、温度のいずれか一方のみ臨界点を超えた状態を意味する。臨界点は、例えば、J. W. Tom および P. G. Debenedetti による “Particle Formation with Supercritical Fluids—A Review” , ジャーナル オブ エアロゾール サイエンス (J. Aerosol Sci.) , 22(5), 555–584頁、1991年のFig. 1に詳細に記載されたものをいう。

更に、圧力、温度ともに臨界点を超えず液化した状態を「液体」と称す。

更に、圧力、温度ともに臨界点を超えず気化した状態を「気体」と称す。

具体的には、超臨界状態にある二酸化炭素とは、臨界圧約 7. 3 8 メガパスカル (MPa)、臨界温度約 3 0 4. 1 ケルビン (K) をともに超えた状態である。具体的には、固体状態以外のものである。例えば、液体二酸化炭素、気体二酸化炭素、超臨界二酸化炭素が挙げられる。

[0013] 本明細書において、「製剤取扱い上十分な錠剤硬度」或いは「優れた錠剤硬度」とは、錠剤が流通工程で破損しない程度であれば特に制限されないが、例えばカバーシートから製剤を押し出して取り出すことが可能な強度のめやすとして、錠剤の縦方向の硬度が挙げられる。その硬度は錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば直径約 8. 0 mm で 1 8 0 m g 錠の時 2 0 N 以上、直径約 8. 5 mm の時 3 0 N 以上、直径約 1 0. 0 mm の時 5 0 N 以上、直径約 1 2. 0 mm の時 6 0 N 以上と規定する。本発明製剤は、いずれの大きさの場合にも P T P 包装からの取り出しに十分耐えうる強度を有するものである。更に、ボトル包装（ガラス、プラスチック等の容器に錠剤を封入した包装）に適用可能な強度、すなわち、通常のボトル容器内において輸送搬入時に錠剤間、または錠剤と容器壁との接触に耐え得る錠剤の強度のめやすとして、3 0 N 以上が好ましい。また、別の態様として、例えば P T P 包装された錠剤の落下試験による破損率が挙げられる。例えば、1 枚の P T P 包装シート内に錠剤を包装した状態の P T P 包装シートを、錠剤収納部（ポケット）を上にして高さ 1 5 0 c m の高さから 1 0 枚落下させたとき、前記

錠剤の破損率が５％以下、他の態様として２％以下となる強度を有することと規定する。本発明製剤は、ボトル包装における輸送または搬入に十分耐え得る強度を有するものである。

[0014] 本明細書において、「速やかな崩壊性」を有する錠剤（速崩壊性錠剤）とは、口腔内で水を服用することなしに、だ液により実用上十分な崩壊性もしくは溶解性を有する錠剤を意味する。ここで実用上十分な崩壊性または溶解性とは、個人差もあるが、通常口腔内で１乃至３００秒程度、他の態様として１乃至１５０秒程度、更なる態様として１乃至９０秒程度、更に他の態様として１乃至６０秒程度で崩壊もしくは溶解することと規定する。またトリコープテストで測定した際には、崩壊時間が１乃至３００秒以内、他の態様として１乃至１２０秒以内、更なる態様として１乃至９０秒以内、更に他の態様として１乃至６０秒以内、更に別の態様として１乃至４０秒以内と規定する。また、「口腔内崩壊錠」とは、個人差もあるが、通常口腔内で１乃至１２０秒程度、他の態様として１乃至９０秒程度、更なる態様として１乃至６０秒程度で崩壊もしくは溶解する錠剤を意味する。またトリコープテストで測定した際には、崩壊時間が１乃至１２０秒以内、他の態様として１乃至９０秒以内、更なる態様として１乃至６０秒以内、更に他の態様として１乃至４０秒以内で崩壊または溶解する錠剤を意味する。

[0015] 本明細書において、「多孔性構造」とは、錠剤が口腔内で速やかに崩壊すれば特に制限されないが、例えば、空隙率が１５％以上９０％以下、他の態様として、２５％以上７０％以下、更なる態様として３０％以上５０％以下であると規定する。

[0016] 本発明に用いられる薬物としては、治療学的に有効な活性成分、或いは予防学的に有効な活性成分であれば特に制限されない。かかる医薬活性成分としては、例えば、催眠鎮静剤、睡眠導入剤、偏頭痛剤、抗不安剤、抗てんかん剤、抗うつ薬、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、中枢神経系用薬、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、解熱鎮痛消炎剤、鎮けい剤、鎮量剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、循環

器官用薬、高脂血症剤、呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、鎮咳去たん剤、気管支拡張剤、止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤、利胆剤、消化器官用薬、副腎ホルモン剤、ホルモン剤、泌尿器官用剤、ビタミン剤、止血剤、肝臓疾患用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、総合感冒剤、滋養強壮保健薬、骨粗しょう症薬等が挙げられる。かかる薬物として、例えば、ソリフェナシン、トルテロジン、ミラベグロン等の過活動性膀胱治療薬、ジフェンヒドラミン、ロラゼパム、ゾルピデム等の睡眠導入薬、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、コデイン、イブプロフェン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、メピリゾール、アスピリン、エテンザミド、アセトアミノフェン、アミノピリン、フェナセチン、臭化ブチルスコポラミン、モルヒネ、エトミドリン、ペンタゾシン、フェノプロフェンカルシウム、ナプロキセン、セレコキシブ、バルデコキシブ、トラマドール等の消炎、解熱、鎮けいまたは鎮痛薬、スマトリプタン等の偏頭痛薬、エトドラック等の抗リウマチ薬、イソニアジド、塩酸エタンブトール等の抗結核薬、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニフェジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ニカルジピン、ジピリダモール、アムリノン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、メチルドーパ、フロセミド、スピロノラクトン、硝酸グアネチジン、レセルピン、塩酸アモスラロール、リシノプリル、メトプロロール、ピロカルピン、テルミサルタン等の循環器官用薬、塩酸クロルプロマジン、塩酸アミトリプチリン、ネモナプリド、ハロペリドール、塩酸モペロン、ペルフェナジン、ジアゼパム、ロラゼパム、クロルジアゼポキシド、アジナゾラム、アルプラゾラム、メチルフェニデート、ミルナシبران、ペルオキセチン、リスペリドン、バルプロ酸ナトリウム等の抗精神薬、イミプラミン等の抗うつ薬、メトクロプラミド、塩酸ラモセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸オングンセトロン、塩酸アザセトロン等の制吐剤、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬、硝酸チアミン、酢酸トコフェノール、シコチアミン、リン酸ピリドキサル、コバマミド、アスコル

ビン酸、ニコチン酸アミド等のビタミン薬、アロプリノール、コルヒチン、プロベネシド等の痛風薬、レボドパ、セレギリン等のパーキンソン病薬、アモバルビタール、ブロムワレリル尿素、ミダゾラム、抱水クロラル等の催眠鎮静薬、フルオロウラシル、カルモフル、塩酸アクラルビシン、シクロホスファミド、チオテパ等の抗悪性腫瘍薬、プソイドエフェドリン、テルフェナジン等の抗アレルギー薬、アセトヘキサミド、インシュリン、トルブタミド、デスモプレッシン、グリピジド、ナテグリニド、メトホルミン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン等の糖尿病薬、ヒドロクロロチアジド、ポリチアジド、トリウムテレン等の利尿薬、アミノフィリン、フマル酸ホルモテロール、テオフィリン等の気管支拡張薬、リン酸コデイン、ノスカピン、リン酸ジメモルファン、デキストロメトルファン等の鎮咳薬、硝酸キニジン、ジキトキシン、塩酸プロパフェノン、プロカインアミド等の抗不整脈薬、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、塩酸ジブカイン等の表面麻酔薬、フェニトイン、エトスクシミド、プリミドン等の抗てんかん薬、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリウムシノロン、ベタメタゾン等の合成副腎皮質ステロイド類、ファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジン、スクラルファート、スルピリド、テプレノン、プラウノトール、5-アミノサリチル酸、スルファサラジン、オメプラゾール、ランソプラゾール等の消化管薬、インデロキサジン、イデベノン、塩酸チアプリド、塩酸ビフェメラン、ホパテン酸カルシウム等の中枢神経系用薬、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン等の高脂血症治療剤、塩酸アンピシリンフタリジル、セフォテタン、ジョサマイシン等の抗生物質、タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸テラゾシン等のBPH治療剤、プラシルカスト、ザフィルカスト、アルブテロール、アンブロキシソール、ブデソニド、レベルブテロール等の抗喘息剤、ベラプロストナトリウム等のプロスタグランジンI₂誘導体の末梢循環改善剤、ミノドロロン酸、アレンドロン酸等の骨粗しょう症治療剤、糖尿病の各種合併症の治療剤、皮膚潰瘍治療剤、等が挙げられる。

[0017] または、例えばステロイド性抗炎症剤、消炎鎮痛剤、解熱鎮痛剤、抗てんかん剤、化学療法剤、合成抗菌剤、抗ウィルス剤、抗真菌剤、ホルモン剤、血管新生抑制剤、免疫抑制剤、または潰瘍性大腸炎治療剤などが挙げられる。ステロイド抗炎症剤としては、例えば酢酸コルチゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸フルチカゾン、デキサメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ロトプレドノール、フルオロメトロン、ジフルプレドナード、フランカルボン酸モメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルオシノニド、アムシノニド、ハルシノニド、フルオシノロンアセトニド、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、または酪酸クロベタゾンなどが挙げられる。消炎鎮痛剤としては、例えばアルクロフェナク、アルミノプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、エピリゾール、オキサプロジン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、ナプロキセン、ピロキシカム、フェンブフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、フロクタフェニン、ペンタゾシン、メチアジン酸、またはメフェナム酸、モフェゾラクなどが挙げられる。解熱鎮痛剤としては、例えばアセトアミノフェン、またはスルピリンなどが挙げられる。抗てんかん剤としては、例えばアセタゾラミド、カルバマゼピン、クロナゼパム、ジアゼパム、またはニトラゼパムなどが挙げられる。化学療法剤としては、例えばサラゾスルファピリジン、スルファジメトキシシン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトピラジン、またはスルファモノメトキシシンなどのサルファ剤、エノキシシン、オフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、チアンフェニコール、ナリジクス酸、トシル酸トスフロキサシン、ノルフロキサシン、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、フレロキサシン、またはレボフロキサシンなどの合成抗菌剤、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン、ジドブジン、またはビタラビンなどの抗ウィルス剤、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、フルシトシン、ミコナゾール、またはピマリシンなどの抗真菌剤が挙げられる。ホルモン剤としては、

例えばインスリン亜鉛、プロピオン酸テストステロン、または安息香酸エストラジオールなどが挙げられる。免疫抑制剤としては、例えばシクロスポリン、ラパマイシン、またはタクロリムスなどが挙げられる。潰瘍性大腸炎治療剤としてはメサラジンなどが挙げられる。

[0018] また、本発明に用いられる薬物の別の態様として、温度または湿度に対して不安定な薬物が挙げられる。温度または湿度に対して不安定な薬物の医薬組成物中への配合の態様は通常製薬学的に用いられる方法であれば特に制限されない。例えば、薬物を医薬添加剤とともに造粒及び／または混合してもよいし、薬物を安定化剤等とともにセルフィア（旭化成製）等の核粒子にコーティングした後、医薬添加剤とともに造粒及び／または混合してもよい。

[0019] また、本発明に用いられる薬物の別の態様として、機能性粒子を構成する薬物（苦味のある薬物、徐放性を付すことが必要な薬物、難溶性の薬物）が挙げられる。機能性粒子としては、例えば、苦味マスキング粒子、徐放性粒子、固体分散体粒子等が挙げられる。

また、苦味のある薬物、徐放性を付すことが必要な薬物または難溶性の薬物であり、更に、温度もしくは湿度に対して不安定な薬物を機能性粒子を構成する薬物として選択してもよい。

[0020] 薬物は、フリー体または製薬的に許容され得る塩のいずれをも用いることができる。また、薬物は、1種または2種以上組合せて用いることもできる。またこれらの薬物は、本発明に適用できうる一例であり、限定的に解釈されるべきではない。

[0021] その配合量については、通常薬物の種類あるいは医薬用途（適応症）により適宜選択されるが、治療学的に有効な量あるいは予防学的に有効な量であれば特に制限されない。例えば、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）中に0.001～80重量%であり、他の態様として0.01～70重量%、更に他の態様としては0.01～60重量%である。

[0022] 本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）は、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理すること

により結合剤の機能を有する物質」を、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより、錠剤中で、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」が成分（例えば、薬物の他、所望により、賦形剤、崩壊剤、安定化剤、滑沢剤等）間に架橋を形成することにより、多孔性構造を有する。

[0023] 本発明に用いられる「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」としては、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理されることにより、該「物質」の融点またはガラス転移温度が降下することにより、結合剤として機能する物質であれば制限されない。他の態様として、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより、該「物質」を含む錠剤の硬度が、該「物質」を含まないものと比較して増加する物質であれば制限されない。具体的には、処理の圧力として、ある態様として、約0.1 MPa～約50 MPaであり、他の態様として、約1 MPa～約20 MPaである。更なる態様として、約1 MPa～15 MPaである。更に他の態様として、約1 MPa～約5 MPaである。また別の態様として、例えば圧力20 MPaにした際の融点またはガラス転移温度が例えば5℃以上降下する物質であり、他の態様として20℃以上降下する物質である。更に別の態様として、例えば、構造式中に特に二酸化炭素と親和性をもつスチレン骨格、カルボニル基、エーテル結合、エステル結合、炭素原子間不飽和結合を有する化合物等が挙げられる。

[0024] スチレン骨格を有する化合物としては、例えばポリスチレン樹脂およびその共重合体などである。

カルボニル基を有する化合物としては、例えばアルデヒド化合物、ケトン化合物、カルボン酸化合物、エステル化合物、アミド化合物、エノン化合物、カルボン酸塩化（ハロゲン）物、酸無水物およびその重合体、共重合体な

どである。

エーテル結合を有する化合物としては、例えばポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどに代表されるポリエーテルである。

炭素原子間不飽和結合を有する化合物としては、例えばアルケン、エチレン、プロピレン、ベンゼンもしくはアヌレンまたはその構造を持つ重合体、共重合体である。

[0025] 具体的には、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（以下、コポリビドンと略すことがある）、ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー（polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer）、ポビドン、ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤（Polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone（8：2））、メタクリル酸コポリマーLD（Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer）、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（Polyvinyl alcohol and Polyethylene glycol graft copolymer（75：25））、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／ポリビニルアルコール プレミックス製剤（Polyvinyl alcohol and Polyethylene glycol graft copolymer（75：25） and polyvinyl alcohol（60／40））、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール（Ethylene oxide and propylene oxide）、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（40）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーL、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、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分散液、エチルセルロース、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（以下、HPMCASと略することがある）、セラック、カーボマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。他の態様として、コポリビドン、ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、HPMCAS、エチルセルロース、セラック、ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤、ポビドン、カーボマー、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールが挙げられる。更なる態様として、コポリビドン、ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、HPMCAS、エチルセルロース、ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤が挙げられる。更に別の態様として、コポリビドン、ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、HPMCAS、エチルセルロースが挙げられる。また別の態様として、コポリビドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEが挙げられる。さらに他の態様として、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEが挙げられる。

[0026] これらの化合物は、例えば、以下の商品名で市販品として入手可能である。

- ・コポリビドン：K o l l i d o n V A - 6 4 （B A S F ジャパン）、K o l l i d o n V A - 6 4 F i n e （B A S F ジャパン）、プラスドン S - 6 3 0 （アイエスピー・ジャパン）

- ・ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグ

ラフトコポリマー：Soluplus（BASFジャパン）

・ポビドン：Kollidon 12PF（BASFジャパン）、Kollidon 17PF（BASFジャパン）、Kollidon 30（BASFジャパン）、Kollidon 90F（BASFジャパン）

・ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤：Kollidon SR（BASFジャパン）

・メタクリル酸コポリマーLD：Kollicoat MAE 100P（BASFジャパン）

・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：Kollicoat IR（BASFジャパン）

・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／ポリビニルアルコール プレミックス製剤：Kollicoat Protect（BASFジャパン）

・ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール：コリフォールP407（BASFジャパン）

・マクロゴール：Lutrol E400（BASFジャパン）

・ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（40）：Cremophor RH40（BASFジャパン）

・アミノアルキルメタクリレートコポリマーE：オイドラギットE100（エボニックデグサジャパン）、オイドラギットEPO（エボニックデグサジャパン）

・メタクリル酸コポリマーL：オイドラギットL100（エボニックデグサジャパン）

・乾燥メタクリル酸コポリマーLD：オイドラギットL100-55（エボニックデグサジャパン）

・メタクリル酸コポリマーLD：オイドラギットL30D-55（エボニックデグサジャパン）

・メタクリル酸コポリマーS：オイドラギットS100（エボニックデグサ

ジャパン)

・アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS：オイドラギットRL100（エボニックデグサジャパン）、オイドラギットRLPO（エボニックデグサジャパン）、オイドラギットRS100（エボニックデグサジャパン）、オイドラギットRSPO（エボニックデグサジャパン）

・アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液：オイドラギットNE30（エボニックデグサジャパン）、Kollicoat EMM30D（BASFジャパン）

・エチルセルロース：エトセル（ダウケミカルジャパン）

・メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体：Kollicoat Smartseal 30D（BASFジャパン）

・HPMCAS：AQOAT AS-HF、AQOAT AS-MF、AQOAT AS-LF（信越化学工業）

・セラック：日本シェラック工業社より市販されている乾燥透明白ラック等

・カーボマー：Lubrizol社より市販されている、カーボポール（Carbopol）71G、971P、974P、980、981、5984、ETD2020、Ultrez10、934、934P、940、941、1342等やペムラン（Pemulen）TR-1、TR-2等、住友精化社から市販されているアクベック（AQUPEC）HV-501、HV501E、HV-501ER、HV-504、HV-504E、HV-505、HV-505E、HV-505ED等、和光純薬から市販されているハイビスワコー103、104、105等

・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート：AEA（三菱化学フーズ）等。

[0027] 本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）においては、本発明に用いられる「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」として、1種または2種以上組み合わせて使用することができる。

「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」の形状は、粒状、針状等、特に制限されない。粉碎して使用することもできる。該物質の形状が粒状の場合、平均粒子径は、結合剤の機能を有する限り特に制限されないが、例えば、レーザー回折式粒度分布測定装置で測定したときの平均粒子径として、 $0.1 \sim 350 \mu\text{m}$ が好適である。該物質は、グレード、形状、平均粒子径等の異なるものを1種または2種以上適宜組合せて使用することができる。

その配合量は、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」としての機能を発揮する量であれば制限されない。他の態様として、速速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の硬度が改善される量であれば特に制限されない。具体的には、例えば、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）中に $0.1 \sim 50$ 重量%であり、別の態様として $1 \sim 30$ 重量%、更に別の態様としては $3 \sim 20$ 重量%である。

[0028] 本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）は、所望により、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」の機能を高める可塑剤を含有させることができる。

本発明に用いられる「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」の機能を高める可塑剤としては、例えばクエン酸トリエチル、カリオン83、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ゴマ油、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、D-ソルビトール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、トリアセチン、濃グリセリン、ヒマシ油、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、ブチルフタリルブチルグリコレート、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリソルベート80、マクロゴール

400、マクロゴール600、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、キシリトール等の糖類が挙げられる。他の態様として、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴール4000、マクロゴール6000、キシリトール等の糖類が挙げられる。別の態様としては、クエン酸トリエチルが挙げられる。可塑剤は1種または2種以上組み合わせて使用することができる。可塑剤の配合量としては、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」の機能を高める量であれば特に制限されない。具体的には、例えば、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）中に0.1～20重量%であり、別の態様として0.1～10重量%、更に別の態様としては0.1～7重量%であり、また別の態様としては、1～7重量%であり、また更に別の態様としては、2～5重量%である。また、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」に対する可塑剤の配合量としては、例えば、0.5～200重量%であり、別の態様としては、0.5～40重量%であり、更に別の態様では10～40重量%である。

[0029] 本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）には、所望により、医薬品添加剤として通常添加される賦形剤を含有させることができる。

本発明に用いられる賦形剤としては、親水性物質或いは水溶性物質であれば制限されない。ある態様としては、糖類、セルロース誘導体、リン酸塩、硫酸塩が挙げられる。糖類としては、例えば、マンニトール、乳糖、スクロース、サッカロース、グルコース、フルクトース、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、トレハロース、白糖、マルチロールが挙げられる。セルロース誘導体としては、結晶セルロース等が挙げられる。リン酸塩としては、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム水和物、リン酸水素カルシウム造粒物、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム等が挙げられる。硫酸塩としては、硫酸カルシウム

等が挙げられる。

[0030] 本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）においては、賦形剤は１種または２種以上組み合わせて使用することができる。

賦形剤の配合量は、具体的には、例えば、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）中に０．００１～９９．９９重量％であり、他の態様として１～９９．９重量％、更に他の態様としては１０～９９重量％である。

[0031] 本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）には、前記賦形剤以外にも、所望により更に各種医薬添加剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬添加剤としては、製薬的に許容され、かつ薬理的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤などが使用される。なお、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質以外にも、以下に示すような結合剤を添加することもできる。

[0032] 結合剤としては、例えばコポリビドン、ポビドン、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、ポリビニルアルコール、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アラビアゴム、アメ粉、アルギン酸ナトリウム、アルファー化デンプン、カンテン、酢酸ビニル樹脂、プルラン、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、などが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、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、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、カルメロース、結晶セルロース、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、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、水酸化アルミナマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。他の態様として、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒ

ドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、カルメロース、カルメロースカルシウムが挙げられる。更に別の態様として、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウムが挙げられる。

酸味料としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば重曹、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、無水クエン酸、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンナトリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。

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、ショ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。

着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、食用黄色 4 号、5 号、食用赤色 3 号、102 号、食用青色 3 号などが挙げられる。

安定化剤としては、例えばアスコルビン酸、アスパラギン酸、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、グリシン、グリセリン、軽質無水ケイ酸、グルコン酸マグネシウム、キシリトール、クエン酸カルシウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

緩衝剤としては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸またはその塩類、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニンまたはその塩類、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸またはその塩類などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなどが挙げられる。

界面活性剤としては、例えばポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

医薬添加剤としては、1 種または 2 種以上組合せて適宜適量添加することができる。

これらの各種医薬添加剤の配合量は、任意に設定できる。

[0033] 本発明の速崩壊性錠剤は、好適には口腔内崩壊錠である。

以下に本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の製造方法に関して説明する。

本発明における「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素により処理される」とは、成分と成分との間に架橋構造を構築する、所謂「結合剤」としての機能を有する物質がその「一部」乃至「完全」に溶解する処理であれば制限されない。具体的には、用いる容器の大きさや種類によって異なるが、例えば、超臨界状態もしくは亜臨界状態または液体もしくは気体状態にある約 1 mL～約 2000 L の二酸化炭素中に対して、打錠後の錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を、ある態様として約 0.1 g～約 2000 kg、他の態様として約 5 g～約 100 kg の割合で処理する。処理の時間は、ある態様として約 1 分～約 50 時間、別の態様として、約 1 分～約 24 時間、他の態様として約 2 分～約 12 時間、更に別の態様として約 5 分～約 2 時間である。

[0034] 処理は、耐圧性の容器内で行うのがよい。具体的には、例えば、耐圧容器：H シリーズ（多摩精器製）や E V シリーズ（日本分光製）または V E - 1（三菱化工機製）、CO₂ 送液ポンプ：S C F - G E T や P U - 2086（日本分光製）、CO₂ コンプレッサー：P U - 1（三菱化工機製）、温度計：白金測温抵抗体（R 36 S）（日本電測製）や T I - 2068-01（日本分光製）、ヒーター：リボンヒーター（J K）（アズワン製）やオープン C O - 2060（日本分光製）、温度計指示制御機：E 5 C N（オムロン製）、圧力指示機：W G A - 710 B（協和電業製）、圧力計：P G - 500 K U（協和電業製）、自動背圧調整弁：B P - 2080（日本分光製）などがシ

ステム構成に用いられている装置である。処理の温度は、本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を構成する成分の種類によって異なるが、ある態様として約 -40°C ～約 100°C である。例えば、「超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質」がコポリビドンの場合、約 25°C ～約 70°C 、ポリビニルカプロラクタム-ポリビニル酢酸-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーの場合、約 10°C ～約 65°C 、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEの場合、約 10°C ～約 65°C 、エチルセルロースの場合、約 10°C ～約 100°C である。処理の圧力は同様に、本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を構成する成分の種類によって異なるが、ある態様として約 0.1 MPa ～約 50 MPa であり、他の態様として約 1 MPa ～約 20 MPa である。

[0035] 処理の際には、二酸化炭素に他の溶媒を混和などして加えることができる。他の溶媒としては、例えば、水；ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、シクロヘキサン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどの有機塩素系有機溶剤；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのアルキルニトリル類；ニトロメタン、ニトロエタンなどのニトロアルカン類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトンなどのケトン類；酢酸、無水酢酸、オレイン酸などの脂肪酸；メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類など；またはこれらの混合溶媒などが用いられ、なかでもエタノール、アセトンなどが好ましい。他の溶媒の使用量は、通常、超臨界または亜臨界状態または液体もしくは気体状態にある二酸化炭素中に、ある態様として約 0.1 ～約 99.9 体積%、他の態様として約 1 ～ 99 体積%である。

また、処理の際には、二酸化炭素に他のガスを加えることが出来る。他の

ガスとしては、例えば、窒素などを用いることができる。

[0036] 具体的には、例えば、以下の（０）の手順の後、以下の（１）～（４）のいずれかの手順に従って、本発明の速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）を製造することができるが、以下のものに限定はされない。以後、（１）～（４）のいずれかの手順を二酸化炭素（圧力）処理と記載することもある。

[0037] （０）二酸化炭素処理前の速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を調製する。

具体的には、例えば、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質に薬効成分を添加した混合物を圧縮成形する方法、薬効成分を超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を含有する水溶液で造粒し、得られた造粒物を圧縮成形する方法、薬効成分と超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を水溶液で造粒し、得られた造粒物を圧縮成形する方法、薬効成分と超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を有機溶媒で造粒し、得られた造粒物を圧縮成形する方法、薬効成分と超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を用いて造粒し、得られた造粒物を圧縮成形する方法、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質とその他医薬添加剤を造粒し、得られた造粒物を薬効成分と混合した混合物を圧縮成形する方法、あるいは、薬効成分と超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を噴霧乾燥機を用いて固体分散体を製し、得られた固体分散体とその他

医薬添加剤を混合した混合物を圧縮成形する方法等が挙げられる。

[0038] (1)

- ・ 耐圧性容器に速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を入れる。
- ・ 該耐圧性容器の温度を二酸化炭素の臨界点以上に保つ。
- ・ 該耐圧性容器に二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒または他のガスを混和する）。
- ・ 該耐圧性容器内の圧力を二酸化炭素の臨界点以上に保ち、二酸化炭素処理を行う。
- ・ 二酸化炭素で処理完了後、抜圧し、得られた速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を取り出す。

[0039] (2)

- ・ 耐圧性容器に速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を入れる。
- ・ 該耐圧性容器の温度を二酸化炭素の臨界点以上に保つ。
- ・ 該耐圧性容器に二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒または他のガスを混和する）。
- ・ 該耐圧性容器内の圧力を二酸化炭素の臨界点未満に保ち、二酸化炭素処理を行う。
- ・ 二酸化炭素で処理完了後、抜圧し、得られた速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を取り出す。

[0040] (3)

- ・ 耐圧性容器に速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を入れる。
- ・ 該耐圧性容器の温度を二酸化炭素の臨界点未満に保つ。
- ・ 該耐圧性容器に二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒または他のガスを混和する）。
- ・ 該耐圧性容器内の圧力を二酸化炭素の臨界点以上に保ち、二酸化炭素処理を行う。
- ・ 二酸化炭素で処理完了後、抜圧し、得られた速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を取り出す。

[0041] (4)

- ・ 耐圧性容器に速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を入れる。
- ・ 耐圧性容器の温度を二酸化炭素の臨界点未満に保つ。
- ・ 該耐圧性容器に二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒または他のガスを混和する）。
- ・ 該耐圧性容器内の圧力を二酸化炭素の臨界点未満に保ち、二酸化炭素処理を行う。
- ・ 二酸化炭素で処理完了後、抜圧し、得られた速崩壊性錠剤（例えば、口腔内崩壊錠）を取り出す。

実施例

[0042] 以下、実施例、比較例、参考例及び試験例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定解釈されるものではない。

なお、薬物によっては、極微量（例えば、数 ng や数 μ g 等）を配合されるものもあることから、以下の実施例は全て、薬物が極微量が含まれているとみなす。

[0043] 実施例 1

D-マンニトール（Pearitol 50C、ロケットジャパン製、以下特に断りが無い場合は同様）59.0w/w%、結晶セルロース（MCC SANAQ burst、PHARMATRANS SANAQAG製）20.0w/w%、コポリビドン（Kollidon VA64 Fine、BASFジャパン製）10.0w/w%、クロスポビドン（Kollidon CL、BASFジャパン製）10.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム（Pardeck LUB MST、メルク製、以下特に断りが無い場合は同様）1.0w/w%を配合し、単発打錠機（オートグラフAGS-20kNG、島津製作所製、以下特に断りのない場合は同様）を用いて打錠圧約1.0kN/杵にて1錠あたり180mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は8N（n=1）であった。次にこの錠剤を耐圧性容器（耐圧セル）を用いて、二酸化炭素圧力8.0M

Pa、45℃で30分間処理後、減圧速度約16kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0044] 実施例2

D-マンニトール54.0w/w%、結晶セルロース(MCC SANAQ burst、PHARMATRANS SANAQ AG製)20.0w/w%、コポリビドン(Kollidon VA64 Fine、BASFジャパン製)15.0w/w%、クロスボビドン(Kollidon CL、BASFジャパン製)10.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1.0kN/杵にて1錠あたり180mgの錠剤を製した(錠剤直径8.5mm)。錠剤硬度は8N(n=1)であった。次にこの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力8.0MPa、45℃で30分間処理後、減圧速度約16kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0045] 実施例3

D-マンニトール97.0w/w%、コポリビドン(Kollidon VA64 Fine、BASFジャパン製)3.0w/w%を混合した。この混合物を単発打錠機を用いて打錠圧約1.0kN/杵にて1錠あたり270mgの錠剤を製した(錠剤直径9.0mm)、錠剤硬度は10N(n=3)であった。次にこの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力6.0MPa、40℃で30分間処理後、なりゆきで減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0046] 実施例4

D-マンニトール95.0w/w%、コポリビドン(Kollidon VA64 Fine、BASFジャパン製)5.0w/w%を混合した。この混合物を単発打錠機を用いて打錠圧約1.0kN/杵にて1錠あたり270mgの錠剤を製した(錠剤直径9.0mm)。錠剤硬度は10N(n=1)であった。次にこの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力6.0MPa、40℃で30分間処理後、なりゆきで減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

得た。

[0047] 実施例 5

D-マンニトール 90.0 w/w%、コポリビドン (K o l l i d o n V A 6 4 F i n e、B A S F ジャパン製) 10.0 w/w% を混合した。この混合物を単発打錠機を用いて打錠圧約 1.0 kN/杵にて 1 錠あたり 270 mg の錠剤を製した (錠剤直径 9.0 mm)。錠剤硬度は 10 N (n = 1) であった。次にこの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 6.0 MPa、40℃で 30 分間処理後、なりゆきで減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0048] 実施例 6

エフメルト (富士化学製) 89.0 w/w%、コポリビドン (K o l l i d o n V A 6 4 F i n e、B A S F ジャパン製) 10.0 w/w% を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w% を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1.0 kN/杵にて 1 錠あたり 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.0 mm)。錠剤硬度は 17 N (n = 3) であった。口腔内崩壊時間 19 秒 (n = 3) を示した。次にこの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 6.0 MPa、40℃で 30 分間処理後、なりゆきで減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0049] 実施例 7

エフメルト (富士化学製) 89.0 w/w%、コポリビドン (K o l l i d o n V A 6 4 F i n e、B A S F ジャパン製) 10.0 w/w% を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w% を配合し、ロータリー打錠機 (H T - E X シリーズ、畑鐵工所製、以下特に断りが無い場合は同様) を用いて打錠圧約 1.0 kN/杵にて 1 錠あたり 180 mg の錠剤 (参考例 1) を製した (錠剤直径 8.0 mm)。次にこの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25℃で 5 分間処理後、なりゆきで減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0050] 実施例 8

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、25℃で 15 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0051] 実施例 9

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、25℃で 30 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0052] 実施例 10

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、25℃で 5 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 16 k P a /秒で行った。

[0053] 実施例 11

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、25℃で 15 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 16 k P a /秒で行った。

[0054] 実施例 12

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、25℃で 30 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 16 k P a /秒で行った。

[0055] 実施例 13

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、35℃で 5 分間で処理後、減圧し本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0056] 実施例 14

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、35℃で 15 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0057] 実施例 15

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、35℃で 30 分間で処理後、減圧し本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0058] 実施例 16

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、35℃で 5 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 16 k P a /秒で行った。

[0059] 実施例 17

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、35℃で 15 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 16 k P a /秒で行った。

[0060] 実施例 18

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、35℃で 30 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 16 k P a /秒で行った。

[0061] 実施例 19

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、45℃で 5 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0062] 実施例 20

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、45℃で 15 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0063] 実施例 21

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MP a、45℃で 30 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 27 k P a /秒で行った。

[0064] 実施例 22

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、4 5℃で 5 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 6 k P a /秒で行った。

[0065] 実施例 2 3

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、4 5℃で 1 5 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 6 k P a /秒で行った。

[0066] 実施例 2 4

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、4 5℃で 3 0 分間で処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 6 k P a /秒で行った。

[0067] 実施例 2 5

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、4 5℃で 3 0 分間処理後、減圧速度約 8 0 0 k P a /秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0068] 実施例 2 6

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、4 5℃で 2 4 0 0 分間処理後、減圧速度約 8 0 0 k P a /秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0069] 実施例 2 7

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 8 MP a、4 5℃で 2 4 0 0 分間処理後、減圧速度約 1 6 k P a /秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0070] 実施例 2 8

参考例 1 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 2 0 MP a、4 5℃で 3 0 分間処理後、減圧速度約 2 7 k P a /秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0071] 実施例 2 9

参考例 1 の錠剤を耐压セルを用いて、二酸化炭素圧力 20 MPa、45℃で 30 分間処理後、減圧速度約 2000 kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0072] 実施例 30

参考例 1 の錠剤を耐压セルを用いて、二酸化炭素圧力 20 MPa、45℃で 2400 分間処理後、減圧速度約 2000 kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0073] 実施例 31

参考例 1 の錠剤を耐压セルを用いて、二酸化炭素圧力 20 MPa、45℃で 2400 分間処理後、減圧速度約 27 kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0074] 実施例 32

参考例 1 の錠剤を耐压セルを用いて、二酸化炭素圧力 20 MPa、40℃で 30 分間処理後、減圧速度約 2000 kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0075] 実施例 33

参考例 1 の錠剤を耐压セルを用いて、二酸化炭素圧力 20 MPa、40℃で 2400 分間処理後、減圧速度約 2000 kPa/秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0076] 実施例 34

D-マンニトール 54.0 w/w%、結晶セルロース (PHARMATRANS SANAQ AG 製) 20.0 w/w%、ポリビニルカプロラクタム-ポリビニル酢酸-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー (ソルプラス、BASF ジャパン 製) 15.0 w/w%、クロスポビドン (Kollidon CL、BASF ジャパン 製) 10.0 w/w% を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w% を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1.0 kN/杵にて 1 錠あたり 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。次にこの錠剤を耐压セルを用いて、二酸化炭素圧力

8. 0 M P a、4 5 °Cで3 0 分間処理後、減圧速度約1 6 k P a／秒で減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。

[0077] 比較例 1

エフメルト（富士化学製）8 9. 0 w／w％、コポリビドン（K o l l i d o n V A 6 4 F i n e、B A S F ジャパン製）1 0. 0 w／w％を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1. 0 w／w％を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約2. 5 k N／杵にて1 錠あたり1 8 0 m g の錠剤を製した（錠剤直径8. 0 m m）。

[0078] 試験例 1

実施例 1、2、3 4（n = 1）、実施例 3 ~ 6（n = 3）、実施例 7 ~ 3 3、比較例 1（n = 5）の錠剤について硬度を測定した。硬度は、錠剤硬度計（T a b l e t H a r d n e s s T e s t e r、“S c h l e u n i g e r”、M o d e l 6 D、S c h l e u n i g e r 社製）を用いて測定した。結果は表 3 に示す。

[0079] 試験例 2

参考例 1、実施例 1、2、6、3 4（n = 1）、実施例 7 ~ 3 3、比較例 1（n = 3）の錠剤について口腔内崩壊時間を測定した。口腔内崩壊時間は、口腔内崩壊試験機（トリコープテスト、岡田精工社製）を用いて測定した。結果は表 3 に示す。

[0080] 試験例 3

参考例 1、実施例 7 ~ 3 3、比較例 1 の錠剤について厚みを測定した（n = 5）。錠剤の厚みは、デジマチックインジケータ（M i t u t o y o A b s o l u t e、ミットヨ社製）を用いて測定した。結果は表 3 に示す。

[0081] 試験例 4

参考例 1、実施例 7 ~ 3 3、比較例 1 の錠剤について空隙率を測定した（n = 1）。空隙率は、かさ密度測定装置（アキュビック 1 3 3 0、G e o P y c TM 1 3 6 0、マイクロメリティクス社製）を用いて測定した。結果は表 3 に示す。

[0082] 試験例 5

二酸化炭素を用い、コポリビドン（K o l l i d o n V A 6 4、B A S F ジャパン）及びポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー（S o l u p l u s、B A S F ジャパン）を処理した。処理時の二酸化炭素圧力及び各物質のガラス転移点を表 1（コポリビドン）および表 2（ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー）に示す。

その結果、融点またはガラス転移温度が降下する現象がみられた（表 1、表 2）。当該ガラス転移温度は、耐圧セル中の各物質が目視判定にて相転移を起こす温度を確認して求めた。このように二酸化炭素を用いることにより室温付近でも超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質の相変化を利用することが可能となり、粒子間架橋を形成させる多孔性構造を速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）に適用できた。

[0083] [表1]

ガラス転移温度 [°C]	圧力 [MP a]
101.0	0.1
70.0	5.6
65.0	5.0
60.0	4.94
50.0	3.96
40.0	3.17
30.0	3.49
25.0	2.98

[0084]

[表2]

ガラス転移温度 [°C]	圧力 [MP a]
70. 0	0. 1
69. 0	2. 8
67. 0	3. 58
65. 0	3. 19
63. 0	3. 98
61. 0	3. 37
59. 0	3. 57
59. 0	3. 57
57. 0	4. 53
55. 0	5. 88
53. 0	5. 00
51. 0	5. 38
49. 0	5. 17
47. 0	5. 19
45. 0	5. 19
41. 0	5. 14
36. 0	5. 2
36. 0	5. 2

[0085]

[表3]

条件	厚み (mm)	硬度 (N)	口腔内崩壊時間 (秒)	空隙率 (%)
実施例 1	—	32.0	22	—
実施例 2	—	46.0	24	—
実施例 3	—	30.0	—	—
実施例 4	—	31.0	—	—
実施例 5	—	54.0	—	—
実施例 6	—	49.0	24	—
参考例 1	4.52	14.0	14	37.4
実施例 7	4.57	39.8	15	38.9
実施例 8	4.58	40.6	18	38.6
実施例 9	4.58	36.8	17	39.8
実施例 10	4.54	46.4	21	37.3
実施例 11	4.58	45.4	20	38.5
実施例 12	4.59	52.0	18	38.8
実施例 13	4.62	40.0	17	39.6
実施例 14	4.64	43.8	20	38.1
実施例 15	4.60	45.8	25	40.4
実施例 16	4.65	62.8	24	39.8
実施例 17	4.59	62.2	21	39.1
実施例 18	4.62	66.6	23	38.9
実施例 19	4.58	43.0	25	38.5
実施例 20	4.57	50.4	26	39.8
実施例 21	4.64	49.0	24	38.6
実施例 22	4.58	65.4	25	38.2
実施例 23	4.61	73.0	22	39.1
実施例 24	4.64	77.2	22	38.7
実施例 25	4.60	77.8	27	41.9
実施例 26	4.67	45.2	26	41.2
実施例 27	4.69	39.6	29	41.9
実施例 28	4.54	95.4	33	38.5
実施例 29	4.58	86.0	30	41.4
実施例 30	4.55	56.0	20	39.0
実施例 31	4.60	67.6	19	41.3
実施例 32	4.58	81.6	25	40.7
実施例 33	4.57	66.0	18	39.5
実施例 34	—	20.0	16	—
比較例 1	4.12	66.0	63	28.6

[0086] 参考例 2

直打用マンニトール (Parteck M100、メルク製) 99.0w
 /w% にステアリン酸マグネシウム (Parteck LUB MST、メ

ルク製、以下特に断りが無い場合は同様) 1.0 w/w%を配合し、単発打錠機(オートグラフAGS-20kNG、島津製作所製、以下特に断りのない場合は同様)を用いて錠剤硬度約20N、錠剤厚みが約3.9mmとなるように打錠した(錠剤直径8.5mm)。

これらの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力10MPa、40℃で60分間処理後、減圧し、参考例2の錠剤を得た。

[0087] 参考例3～8

直打用マンニトール(Parteck M100、メルク製)79.0 w/w%に表4記載の各種医薬添加剤20.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて錠剤硬度約20N、錠剤厚みが約3.9mmとなるように打錠した(錠剤直径8.5mm)。

これらの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力6MPa、25℃で45分間処理後、減圧し、参考例3～8の錠剤を得た。

[0088] 参考例9～24

直打用マンニトール(Parteck M100、メルク製)79.0 w/w%に表4記載の各種医薬添加剤20.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて錠剤硬度約20N、錠剤厚みが約3.9mmとなるように打錠した(錠剤直径8.5mm)。

これらの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力10MPa、40℃で60分間処理後、減圧し、参考例9～24の錠剤を得た。

[0089] 試験例6

参考例2～24について二酸化炭素圧力処理前後の錠剤硬度をそれぞれ測定した。硬度は、錠剤硬度計(Tablet Hardness Tester、“Schleuniger”、Model 6D、Schleuniger社製)を用いて測定した。結果は表4に示す。

[0090]

[表4]

医薬添加剤		硬度 (N)	
		処理前	処理後
参考例 2	なし	2 0	3 4
参考例 3	Eudragit E P0 (エボニックデグサジャパン製)	2 1	1 7 6
参考例 4	Eudragit RS P0 (エボニックデグサジャパン製)	2 0	5 1
参考例 5	Kollicoat Smartseal 30D 乾燥品 (B A S F ジャパン製のものを減圧乾燥して使用)	1 8	4 2
参考例 6	AQOAT AS-HF (信越化学工業製)	1 8	8 3
参考例 7	Kollidon SR (B A S F ジャパン製)	2 0	6 0
参考例 8	Kollidon VA64 (B A S F ジャパン製)	1 9	6 7
参考例 9	Ethocel standard 7 FP Premium (ダウケミカルジャパン製)	2 2	7 5
参考例 1 0	乾燥透明白ラック (日本セラック工業製)	2 0	5 5
参考例 1 1	Kollidon K30 (B A S F ジャパン製)	2 1	5 5
参考例 1 2	Soluplus (B A S F ジャパン製)	2 0	4 1
参考例 1 3	Carbopol 940 (A c r o s O r g a n i c s 製)	2 0	4 3
参考例 1 4	Kolliphor P 407 (B A S F ジャパン製)	1 8	4 4
参考例 1 5	CMEC (フロイント産業製)	2 1	1 0
参考例 1 6	HPG-SSL (日本曹達製)	2 0	3 3
参考例 1 7	TC-5E (信越化学工業製)	1 9	8
参考例 1 8	コーンスターチ (日本食品化工製)	2 1	1 1
参考例 1 9	L-HPC NBD-022 (信越化学工業製)	1 9	1 7
参考例 2 0	Kiccoklate ND-2HS (旭化成ケミカルズ製)	1 9	7
参考例 2 1	Primojel (D M V - F o n t e r r a E x c i p i e n t s 製)	1 4	1 4
参考例 2 2	PCS (旭化成ケミカルズ製)	2 0	1 6
参考例 2 3	NS-300 (五徳薬品製)	2 0	1 5
参考例 2 4	ECG-505 (五徳薬品製)	2 1	1 6

[0091] 表4の結果より、参考例2、参考例15～24については二酸化炭素圧力処理後も錠剤硬度の上昇が認められなかったのに対し、参考例3～14では硬度上昇が確認された。本結果により、参考例3～14に含有される医薬添加剤と二酸化炭素圧力処理を組み合わせることで物質の相変化を利用して錠剤硬度が高められることを確認した。よって、参考例3～14は本発明の実施例ともなりうる。

[0092] 参考例25

直打用マンニトール (P a r t e c k M 1 0 0、メルク製) 79.0w
／w%に平均粒子径10～20 μ mのコポリビドン (K o l l i d o n V

A 6 4 F i n e、B A S F ジャパン製) 2 0. 0 w / w % を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1. 0 w / w % を配合し、単発打錠機を用いて錠剤硬度 1 9 N、錠剤厚みが約 3. 9 m m の錠剤を得た (錠剤直径 8. 5 m m)。この錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 6 M P a、2 5 ° C で 4 5 分間処理後、減圧し参考例 2 5 の錠剤を得た。

[0093] 試験例 7

参考例 2 5 の錠剤について、打錠品および二酸化炭素処理したものの硬度をそれぞれ測定した。硬度は、錠剤硬度計 (T a b l e t H a r d n e s s T e s t e r、“S c h l e u n i g e r”、M o d e l 6 D、S c h l e u n i g e r 社製) を用いて測定した。結果は表 5 に示す。

[0094] [表 5]

	医薬添加剤	平均粒子径 (μ m)	硬度 (N)	
			処理前	処理後
参考例 8	Kollidon VA64	5 0 ~ 6 0	1 9	6 7
参考例 2 5	Kollidon VA64 Fine	1 0 ~ 2 0	2 2	9 1

[0095] 表 5 の結果に示すように、参考例 8 と参考例 2 5 の錠剤硬度を比較した結果、二酸化炭素圧力処理により結合剤の機能を有する物質について同一成分を使用した場合でも、粒径をより小さく制御することで二酸化炭素圧力処理によって相変化を誘導した際により効果的に錠剤硬度を高められることが分かった。これは相変化する成分の粒子径を小さく制御することで表面積が増大し、粒子間架橋がより効率的に進行するためと考えられた。よって、参考例 2 5 は本発明の実施例ともなりうる。

[0096] 参考例 2 6

直打用マンニトール (P a r t e c k M 1 0 0、メルク製) 7 9. 0 w / w % にエチルセルロース (E t h o c e l s t a n d a r d 7 F P P r e m i u m、ダウケミカル製) 2 0. 0 w / w % を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1. 0 w / w % を配合し、単発打錠機を用いて錠剤硬度約 2 0 N、錠剤厚みが約 3. 9 m m となるように打錠した (錠

剤直径8.5 mm)。これらの錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力6 MPa、25℃で45分間処理後、減圧し、参考例26の錠剤を得た。

[0097] 参考例27

エチルセルロース (Ethocel standard 7 FP Premium、ダウケミカル製) 13.5 gとクエン酸トリエチル (Triethyl Citrate、東京化成製) 1.5 gをエタノール (エタノール99.5%、関東化学製) 150 gに溶解させ、スプレードライヤー (ミニスプレードライヤー B-290、ビュッヒ製、以下特に断りのない場合は同様) にて噴霧乾燥することでエチルセルロース/クエン酸トリエチル (9/1) 噴霧乾燥品を得た。

直打用マンニトール (Pardeck M100、メルク製) 79.0 w/w%にエチルセルロース/クエン酸トリエチル (9/1) 噴霧乾燥品20.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて錠剤硬度22 N、錠剤厚みが約3.9 mmの錠剤を得た (錠剤直径8.5 mm)。この錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力6 MPa、25℃で45分間処理後、減圧し参考例27の錠剤を得た。

[0098] 参考例28

エチルセルロース (Ethocel standard 7 FP Premium、ダウケミカル製) 11.25 gとクエン酸トリエチル (Triethyl Citrate、東京化成製) 3.75 gをエタノール (エタノール99.5%、関東化学製) 150 gに溶解させ、スプレードライヤーにて噴霧乾燥することでエチルセルロース/クエン酸トリエチル (7.5/2.5) 噴霧乾燥品を得た。

直打用マンニトール (Pardeck M100、メルク製) 79.0 w/w%にエチルセルロース/クエン酸トリエチル (7.5/2.5) 噴霧乾燥品20.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて錠剤硬度20 N、錠剤厚みが

約3.9 mmの錠剤を得た（錠剤直径8.5 mm）。この錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力6 MPa、25℃で45分間処理後、減圧し参考例28の錠剤を得た。

[0099] 試験例8

参考例26～28の錠剤について、二酸化炭素処理前後の硬度をそれぞれ測定した。硬度は、錠剤硬度計（Tablet Hardness Tester、“Schleuniger”、Model 6D、Schleuniger社製）を用いて測定した。結果は表6に示す。

[0100] [表6]

医薬添加剤		硬度 (N)	
		処理前	処理後
参考例26	エチルセルロース	22	33
参考例27	エチルセルロース／クエン酸トリエチル (9／1) 噴霧乾燥品	22	89
参考例28	エチルセルロース／クエン酸トリエチル (7.5／2.5) 噴霧乾燥品	20	95

[0101] 表6の結果から、エチルセルロースに可塑剤を含有するスプレードライ品を使用した参考例27および28の錠剤においては、エチルセルロースのみの使用による効果よりも、より顕著な錠剤硬度の上昇が得られることを確認した。よって、参考例26～28は本発明の実施例ともなりうる。

[0102] 実施例35

D-マンニトール（Pearitol 50C、ロケットジャパン製、以下特に断りが無い場合は同様）410gをコポリビドン（Kollidon VA64、BASFジャパン製）水溶液（10.0w／w%）100gを結合液として流動層造粒機（フローコーター FLO-1、フロイント産業／大河原製作所製、以下特に断りのない場合は同様）を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE（Eudragit EPO、エボニックデグサジャパン製、以後特に断りがなければ同様）10.0w／w%、クロスポビドン（Kollidon CL-F、BA

S F ジャパン製) 5.0 w/w %を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w %を配合し、ロータリー打錠機 (H T - E X シリーズ、畑鐵工所製、以下特に断りが無い場合は同様) を用いて打錠圧約 1 k N / 杵にて 1 錠あたり約 170 m g の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 m m) 。錠剤硬度は 11 N (n = 10) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 5 M P a、25℃で 5 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 M P a / 分で行った。

[0103] 実施例 36

実施例 35 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 M P a、25℃で 60 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 M P a / 分で行った。

[0104] 実施例 37

実施例 35 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 3 M P a、25℃で 840 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 M P a / 分で行った。

[0105] 実施例 38

実施例 35 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 M P a、15℃で 45 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 M P a / 分で行った。

[0106] 実施例 39

実施例 35 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 M P a、45℃で 45 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 M P a / 分で行った。

[0107] 実施例 40

実施例 35 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 3 M P a、60℃で 45 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 M P a / 分で行った。

[0108] 実施例 41

エフメルト（富士化学製）89.0w/w%、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE1.0w/w%、コポリビドン（Kollidon VA 64、BASFジャパン製）9.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1.5kN/杵にて1錠あたり170mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は12N（n=3）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力3MPa、45℃で120分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0109] 実施例42

D-マンニトール410gをコポリビドン（Kollidon VA 64、BASFジャパン製）水溶液（10.0w/w%）100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE7.5w/w%、クロスポビドン（Kollidon CL-F、BASFジャパン製）10.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約2.5kN/杵にて1錠あたり約190mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は27N（n=2）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力3MPa、45℃で120分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0110] 実施例43

D-マンニトール410gをコポリビドン（Kollidon VA 64、BASFジャパン製）水溶液（10.0w/w%）100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE20.0w/w%、クロスポビドン（Kollidon CL-F、BASFジャパン製）10.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約2.0kN/杵にて1錠あたり約176mgの錠剤を製した

(錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 37 N ($n=2$) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 1 MPa、35℃で 840 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0111] 実施例 44

D-マンニトール 410 g をコポリビドン (Kollidon VA64、BASF ジャパン製) 水溶液 (5.0 w/w%) 50 g とポビドン (Kollidon K30、BASF ジャパン製) 水溶液 (5.0 w/w%) 50 g の混液を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマー E10.0 w/w%、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASF ジャパン製) 5.0 w/w% を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w% を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約 1.0 kN/杵にて 1 錠あたり約 171 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 12 N ($n=10$) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、窒素圧力 10 MPa を加えた後、更に二酸化炭素圧力 5.0 MPa、25℃で 45 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0112] 実施例 45

実施例 44 の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 5.0 MPa を加えた後、更に窒素圧力 5.0 MPa を加え、25℃で 45 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0113] 実施例 46

D-マンニトール 410 g をポビドン (Kollidon K30、BASF ジャパン製) 水溶液 (10.0 w/w%) 100 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマー E10.0 w/w%、クロスポビドン (Kollidon

CL-F、BASFジャパン製) 5.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 170 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 13 N (n=10) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25℃で 30 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0114] 実施例 47

D-マンニトール 320 g を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 (POVACOAT Type F、大同化成工業製) 水溶液 (5.0 w/w%) 80 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマー E10.0 w/w%、クロスビドン (Kollidon CL-F、BASF ジャパン製) 8.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 16 N (n=2) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25℃で 35 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0115] 実施例 48

D-マンニトール 320 g をヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、日本曹達製) 水溶液 (5.0 w/w%) 80 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマー E10.0 w/w%、クロスビドン (Kollidon CL-F、BASF ジャパン製) 8.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 12 N (n=2) であった。錠剤を耐圧セルを用いて

、二酸化炭素圧力4 MPa、25℃で45分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1 MPa／分で行った。

[0116] 実施例49

D-マンニトール320gをヒプロメロース（TC-5E、信越化学工業製）水溶液（5.0w／w％）80gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE10.0w／w％、クロスポビドン（Kollidon CL-F、BASFジャパン製）8.0w／w％を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w／w％を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN／杵にて1錠あたり約180mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は12N（n=2）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4 MPa、25℃で45分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1 MPa／分で行った。

[0117] 実施例50

D-マンニトール320gを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（Kollicoat IR、BASFジャパン製）水溶液（5.0w／w％）80gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE10.0w／w％、クロスポビドン（Kollidon CL-F、BASFジャパン製）8.0w／w％を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w／w％を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN／杵にて1錠あたり約180mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は12N（n=2）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4 MPa、25℃で45分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1 MPa／分で行った。

[0118] 実施例51

D-マンニトール410gをコポリビドン（Kollidon VA64、BASFジャパン製）水溶液（10.0w／w％）100gを結合液とし

て流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE 9.0 w/w%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC NBD-022、信越化学工業製) 9.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 185 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 13 N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25℃で 35 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0119] 実施例 5 2

D-マンニトール 410 g をコポリビドン (Kollidon VA64、BASF ジャパン製) 水溶液 (10.0 w/w%) 100 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE 10.0 w/w%、クロスカルメロースナトリウム (Kiccolate ND-2HS、旭化成ケミカルズ製) 5.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 12 N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25℃で 10 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0120] 実施例 5 3

D-マンニトール 410 g をコポリビドン (Kollidon VA64、BASF ジャパン製) 水溶液 (10.0 w/w%) 100 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE 9.0 w/w%、部分アルファー化デンプン (PCS、旭化成ケミカルズ製) 9.0 w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0 w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約

1 kN／杵にて1錠あたり約180mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5 mm）。錠剤硬度は9 N（n＝3）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4 MPa、25℃で35分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1 MPa／分で行った。

[0121] 実施例 5 4

D－マンニトール410gをコポリビドン（K o l l i d o n V A 6 4、B A S F ジャパン製）水溶液（10.0w／w％）100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE 9.0w／w％、カルボキシメチルスターチナトリウム（P r i m o j e l、D M V－F o n t e r r a E x c i p i e n t s 製）9.0w／w％を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w／w％を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1 kN／杵にて1錠あたり約185mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5 mm）。錠剤硬度は8 N（n＝3）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4 MPa、25℃で10分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1 MPa／分で行った。

[0122] 実施例 5 5

D－マンニトール410gをコポリビドン（K o l l i d o n V A 6 4、B A S F ジャパン製）水溶液（10.0w／w％）100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE 10.0w／w％、カルメロースカルシウム（E C G－505、五徳薬品製）5.0w／w％を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w／w％を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1 kN／杵にて1錠あたり約181mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5 mm）。錠剤硬度は10 N（n＝3）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4 MPa、25℃で10分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1 MPa／分で行った。

[0123] 実施例 5 6

D-マンニトール410gをコポリビドン (Kollidon VA64、BASFジャパン製) 水溶液 (10.0w/w%) 100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE9.0w/w%、アルファー化デンプン (SWELESTAR PD-1、旭化成ケミカルズ製) 9.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN/杵にて1錠あたり約184mgの錠剤を製した (錠剤直径8.5mm)。錠剤硬度は8N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4MPa、25℃で35分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0124] 実施例 57

D-マンニトール410gをコポリビドン (Kollidon VA64、BASFジャパン製) 水溶液 (10.0w/w%) 100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE9.0w/w%、カルメロース (NS-300、五徳薬品製) 9.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN/杵にて1錠あたり約181mgの錠剤を製した (錠剤直径8.5mm)。錠剤硬度は11N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4MPa、25℃で10分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0125] 実施例 58

D-マンニトール410gをポビドン (Kollidon VA64、BASFジャパン製) 水溶液 (10.0w/w%) 100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物7.59gにアセトアミノフェン (山本化学工業製) 0.56g、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE1.0g、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASFジャパン

製) 0.75 g を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 0.10 g を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 12 N (n = 3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25°C で 25 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0126] 実施例 59

D-マンニトール 410 g をポビドン (Kollidon K30、BASF ジャパン製) 水溶液 (10.0 w/w%) 100 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物 7.04 g にファモチジン (アステラス製薬製) 1.11 g、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 1.0 g、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASF ジャパン製) 0.75 g を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 0.10 g を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 16 N (n = 3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25°C で 25 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1 MPa/分で行った。

[0127] 実施例 60

D-マンニトール 410 g をポビドン (Kollidon K30、BASF ジャパン製) 水溶液 (10.0 w/w%) 100 g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物 8.09 g にタムスロシン塩酸塩 (アステラス製薬製) 0.056 g、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 1.0 g、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASF ジャパン製) 0.75 g を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 0.10 g を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1 kN/杵にて 1 錠あたり約 180 mg の錠剤を製した (錠剤直径 8.5 mm)。錠剤硬度は 17 N (n = 3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 4 MPa、25

℃で25分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0128] 実施例61

D-マンニトール410gをコポリビドン (Kollidon VA64、BASFジャパン製) 水溶液 (10.0w/w%) 100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にHPMCAS (AQOAT AS-HF、信越化学工業製) 20.0w/w%、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASFジャパン製) 8.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN/杵にて1錠あたり約176mgの錠剤を製した (錠剤直径8.5mm)。錠剤硬度は25N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力5MPa、25℃で45分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0129] 実施例62

D-マンニトール410gをコポリビドン (Kollidon VA64、BASFジャパン製) 水溶液 (10.0w/w%) 100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にHPMCAS (AQOAT AS-HF、信越化学工業製) 15.0w/w%、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASFジャパン製) 8.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN/杵にて1錠あたり約176mgの錠剤を製した (錠剤直径8.5mm)。錠剤硬度は25N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力5MPa、45℃で840分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0130] 実施例63

実施例62の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力5MPa、60℃

で45分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0131] 実施例64

D-マンニトール410gをポビドン (Kollidon K30、BASFジャパン製) 水溶液 (10.0w/w%) 100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にエチルセルロース (Ethocel standard 7 FP Premium、ダウケミカル製) 15.0w/w%、クロスポビドン (Kollidon CL-F、BASFジャパン製) 8.0w/w%、l-メントール (関東化学製) 1.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約1kN/杵にて1錠あたり約171mgの錠剤を製した (錠剤直径8.5mm)。錠剤硬度は21N (n=3) であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力5MPa、60℃で45分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0132] 実施例65

実施例35の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力3.5MPa、25℃で120分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0133] 実施例66

実施例46の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力3.5MPa、25℃で120分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0134] 実施例67

実施例44の錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力3.5MPa、25℃で120分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0135] 実施例68

D-マンニトール415gをポビドン（Kollidon K30、BASFジャパン製）水溶液（5.0w/w%）100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE10.0w/w%、クロスポビドン（Kollidon CLF、BASFジャパン製）5.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約1kN/杵にて1錠あたり約171mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は10N（n=10）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力4MPa、25℃で40分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0136] 実施例69

D-マンニトール415gをポビドン（Kollidon K30、BASFジャパン製）水溶液（5.0w/w%）100gを結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物の一部にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE10.0w/w%、クロスポビドン（Kollidon CLF、BASFジャパン製）5.0w/w%を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム1.0w/w%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約1.8kN/杵にて1錠あたり約186mgの錠剤を製した（錠剤直径8.5mm）。錠剤硬度は19N（n=10）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力3.5MPa、25℃で90分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約1MPa/分で行った。

[0137] 比較例2

実施例35の錠剤を大気下で、60℃で45分間の処理後、比較例2の錠剤を得た。

[0138] 比較例3

実施例69の錠剤を大気下で、70℃で840分間の処理後、比較例3の

錠剤を得た。

[0139] 比較例 4

実施例 70 の錠剤を大気下で、70℃で840分間の処理後、比較例 4 の錠剤を得た。

[0140] 試験例 9

実施例 35～69、比較例 2～4 の錠剤について、硬度をそれぞれ測定した。硬度は、錠剤硬度計 (Tablet Hardness Tester、“Schleuniger”、Model 6D、Schleuniger 社製) を用いて測定した。結果は表 7 に示す。

[0141] 試験例 10

実施例 35～69、比較例 2～4 の錠剤について口腔内崩壊時間を測定した。口腔内崩壊時間は、口腔内崩壊試験機 (トリコープテスト、岡田精工社製) を用いて測定した。結果は表 7 に示す。

[0142] 試験例 11

実施例 35～69、比較例 2～4 の錠剤について厚みを測定した (n=5) 。錠剤の厚みは、デジマチックインジケータ (Mitutoyo Absolute、ミットヨ社製) を用いて測定した。結果は表 7 に示す。

[0143] 試験例 12

実施例 65～69、比較例 3～4 の速崩壊性錠剤を PTP シート (34×111mm、7 錠×2 列/枚) に包装し、以下の条件で落下試験を行った。

- ・落下高さ：150cm
- ・落下繰り返し回数：10回
- ・試験を行う PTP シート数：10枚
- ・PTP シートの向き：薬剤収納部 (ポケット) を上とする
- ・破損率：(割れ及び/または欠けが発生した速崩壊性錠剤数) / 140×100

結果は表 7 に示す。

[0144]

[表7]

	厚み (mm)	硬度 (N)	口腔内崩壊時間 (秒)	破損率 (%)
実施例 3 5	3. 9 8	4 7	1 8	—
実施例 3 6	3. 9 6	4 7	1 6	—
実施例 3 7	3. 9 4	4 0	1 3	—
実施例 3 8	3. 9 5	4 7	3 0	—
実施例 3 9	3. 9 9	4 5	2 6	—
実施例 4 0	3. 9 5	4 8	2 5	—
実施例 4 1	3. 8 6	5 0	2 8	—
実施例 4 2	4. 1 2	5 7	1 8	—
実施例 4 3	3. 8 5	7 3	1 8	—
実施例 4 4	3. 9 8	5 6	1 8	—
実施例 4 5	3. 9 7	5 6	1 3	—
実施例 4 6	3. 9 5	4 4	1 7	—
実施例 4 7	4. 3 1	4 8	1 3	—
実施例 4 8	4. 2 0	3 9	1 3	—
実施例 4 9	4. 1 7	4 0	1 7	—
実施例 5 0	4. 1 4	4 3	1 3	—
実施例 5 1	4. 0 3	6 2	2 4	—
実施例 5 2	3. 8 9	5 0	2 8	—
実施例 5 3	3. 9 2	5 7	2 4	—
実施例 5 4	3. 9 1	4 2	2 7	—
実施例 5 5	3. 9 2	4 2	2 2	—
実施例 5 6	3. 9 8	4 6	2 9	—
実施例 5 7	4. 0 3	3 9	1 9	—
実施例 5 8	4. 2 1	4 3	1 5	—
実施例 5 9	4. 1 9	4 8	1 8	—
実施例 6 0	4. 2 2	4 7	1 5	—
実施例 6 1	4. 1 1	4 1	2 0	—
実施例 6 2	4. 0 5	4 5	2 4	—
実施例 6 3	4. 1 1	4 4	1 6	—
実施例 6 4	4. 0 9	5 4	3 3	—
実施例 6 5	3. 9 9	4 9	9	0
実施例 6 6	3. 9 7	5 3	1 5	0
実施例 6 7	3. 9 6	4 9	1 3	0
実施例 6 8	3. 9 7	4 7	2 0	0. 7
実施例 6 9	3. 9 5	6 0	2 2	0
比較例 2	3. 8 8	1 6	—	—
比較例 3	3. 8 9	4 3	1 4	5
比較例 4	3. 9 1	6 3	2 9	2. 1

[0145] 表 7 の結果より、二酸化炭素圧力処理によるアミノアルキルメタクリレー

トコポリマーEやHPMCASおよびエチルセルロースの相変化による架橋を利用することで、錠剤硬度を高めた本発明の速崩壊性錠剤を得ることができた。

詳細には実施例35～43においては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEの添加量、二酸化炭素処理圧力、処理温度、処理時間を適切に組み合わせることで本発明の速崩壊性錠剤が得られることを確認した。比較例2においては大気下で60℃45分加熱処理を施したが、錠剤硬度の上昇は認められていなかった。その一方で、実施例35においては二酸化炭素圧力5MPa下で25℃5分の処理をすることで顕著な錠剤硬度の上昇を確認したことから、室温付近のマイルドな温度環境下でも錠剤硬度上昇が達成されることが確認できた。

実施例44～45においては、二酸化炭素を窒素と併用することで同様に錠剤硬度の上昇を誘導できることが確認された。本結果から、本発明には二酸化炭素に加えてその他のガスも利用できる可能性が示された。

実施例46～50においては造粒工程に使用される結合剤としてポビドンや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といった各種汎用結合剤が使用可能であることが示された。

実施例51～57においては、崩壊剤として低置換度ヒドロキシルプロピセルロース、クロスカルメロースナトリウムや部分アルファー化デンプンといった各種汎用崩壊剤を利用することで本発明の速崩壊性錠剤が得られることが示された。

実施例58～60においては、モデル薬物を含有する製剤においても同様の性能を有する速崩壊性錠剤が得られることが確認された。

実施例61～64においては、HPMCASあるいはエチルセルロースと二酸化炭素圧力処理を組み合わせることでアミノアルキルメタクリレートコポリマーE同様に錠剤硬度を高めることができ、本発明の速崩壊性錠剤が得られることが示された。このことから、参考例で二酸化炭素圧力によって錠剤硬度を高める機能を有した成分に代表される添加剤群についても、適切

な処方設計をすることで本発明の速崩壊性錠剤が得られる可能性が示された。

実施例 65～69 については落下試験における破損率を評価したがいずれも 0～0.7% の非常に低い破損率を確認した。その一方で、実施例 68、69 と同一処方の速崩壊性錠剤を二酸化炭素ではなく加熱処理によって同程度の錠剤硬度に高めた比較例 3、4 については、2.1～5% と相対的に高い破損率を示した。本発明の速崩壊性錠剤は耐破損性にも優れることが明らかとなった。

[0146] 実施例 70

コハク酸ソリフェナシン（アステラス製薬製）を含有し、苦みマスキング機能を有する微粒子 80.7g をコポリビドン（K o l l i d o n V A 6 4、B A S F ジャパン製）水溶液（10.0w/w%）100g を結合液として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物にアミノアルキルメタクリレートコポリマー E 10.0w/w%、クロスポビドン（K o l l i d o n C L - F、B A S F ジャパン製）5.0w/w% を混合した。この混合物にステアリン酸マグネシウム 1.0w/w% を配合し、単発打錠機を用いて打錠圧約 1kN/杵にて 1 錠あたり約 150mg の錠剤（コハク酸ソリフェナシン含量 5mg）を製した（錠剤直径 7.5mm）。錠剤硬度は 10N（n=3）であった。錠剤を耐圧セルを用いて、二酸化炭素圧力 5MPa、35℃で 30 分間処理後、減圧し、本発明の速崩壊性錠剤を得た。なお減圧速度条件は、約 1MPa/分で行った。

[0147] 比較例 5

実施例 70 の錠剤を大気下で、70℃で 840 分間加熱処理を施して比較例 5 の錠剤を得た。

[0148] 試験例 13

実施例 70 の速崩壊性錠剤および比較例 5 の錠剤について、硬度をそれぞれ測定した。硬度は、錠剤硬度計（Tablet Hardness Tester、“Schleuniger”、Model 6D、Schleu

n i g e r 社製) を用いて測定した。結果は表 8 に示す。

[0149] 試験例 1 4

実施例 7 0 で使用した苦みマスキング粒子、実施例 7 0 の速崩壊性錠剤、および比較例 5 の錠剤について溶出試験を行った。溶出試験装置は D i s s o l u t i o n t e s t e r N T R - 6 1 0 0 A (富山化学製) を使用し、コハク酸ソリフェナシンの溶出率については液体クロマトグラフィー (島津製作所製) を用いて測定した。試験条件を下記に示す。

- ・パドル法 5 0 r p m
- ・試験液：日局崩壊試験第 2 液 (p H 6 . 8) 9 0 0 m L
- ・試験液温度：3 7 ° C ± 0 . 5 ° C
- ・サンプリングタイム：2 分、3 0 分

結果は表 8 に示す。

[0150] 試験例 1 5

実施例 7 0 で使用した苦みマスキング粒子、実施例 7 0 の速崩壊性錠剤、および比較例 5 の錠剤について、コハク酸ソリフェナシン及びその分解物の総量に対する、最も量が多い分解物の生成量 (以下、主分解物の生成量と略すことがある) 、及びコハク酸ソリフェナシン及びその分解物の総量に対する総分解物量 (以下、分解物総量と略すことがある) を測定した。結果は表 8 に示す。

[0151] [表 8]

	硬度 (N)	溶出率 (%)		分解物生成量 (%)	
		2 分	3 0 分	主分解物	分解物総量
苦みマスキング粒子		0 . 0	9 9 . 7	0 . 1 2	0 . 1 2
実施例 7 0	4 8	0 . 0	9 7 . 8	0 . 1 6	0 . 1 9
比較例 5	4 6	0 . 0	9 8 . 4	1 . 0 0	1 . 0 6

[0152] 表 8 より、実施例 7 0 の速崩壊性錠剤は、苦みマスキング粒子と同程度の主分解物の生成量、及び分解物総量であったのに対し、比較例 5 の錠剤は、顕著な増加が認められた。

産業上の利用可能性

[0153] 本発明は、流通工程で発生する錠剤の割れ欠けを改善し、温度または湿度に不安定な薬物や、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、徐放性粒子等の薬物の特性に基づく所望の機能を付与した機能性粒子に付与された各種機能を十分に維持したうえで、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）の提供が可能である。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

請求の範囲

- [請求項1] 薬物、及び超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質を含有し、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理して得られる速崩壊性錠剤。
- [請求項2] 超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより融点またはガラス転移温度が降下する物質である、請求項1に記載の速崩壊性錠剤。
- [請求項3] 超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ポリビニルカプロラクタム・ポリビニル酢酸・ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポビドン、ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤、メタクリル酸コポリマーLD、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、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／ポリビニルアルコール プレミックス製剤、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（40）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーL、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、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分散液、エチルセルロース、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、カーボマー、及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートからなる群より選択される1種または2

種以上である、請求項 1 または 2 に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項4] 超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、錠剤の重量に対し 0.1 重量%以上 50 重量%以下である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項5] 更に、可塑剤を含む請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項6] 更に、崩壊剤を含む請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項7] 錠剤硬度が 20 N 以上である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項8] 落下試験による破損錠数の割合が 5 % 以下の、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項9] 速崩壊性錠剤が口腔内崩壊錠である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項10] 口腔内崩壊時間が 120 秒以内である、請求項 9 に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項11] 薬物が、温度もしくは湿度に不安定な薬物及び／または機能性粒子を構成する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項12] 機能性粒子が、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、及び徐放性粒子からなる群より選択される 1 種または 2 種以上の粒子である、請求項 11 に記載の速崩壊性錠剤。

[請求項13] (1) 薬物と、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質とを混合する工程、

(2) (1) の混合物を圧縮成形して錠剤を調製する工程、及び

(3) (2) の錠剤を、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理する工程

を含む、速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項14]

超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより融点またはガラス転移温度が降下する物質である、請求項13に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項15]

超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ポリビニルカプロラクタムーポリビニル酢酸ーポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポビドン、ポビドン／酢酸ビニル樹脂 プレミックス製剤、メタクリル酸コポリマーLD、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、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／ポリビニルアルコール プレミックス製剤、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（40）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーL、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、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分散液、エチルセルロース、メチルメタクリレート・ジエチルアミノエチルメタクリレート共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、及びカーボマーからなる群より選択される1種または2種以上である、請求項13または14に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項16]

超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素または液体もしくは気体二酸化炭素で処理することにより結合剤の機能を有する物質が、錠剤の重量に対し0.1重量%以上50重量%以下である、請求項13

～ 15 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項17] 更に、可塑剤を含む請求項 13～16 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項18] 更に、崩壊剤を含む請求項 13～17 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項19] 錠剤硬度が 20 N 以上である、請求項 13～18 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項20] 速崩壊性錠剤が口腔内崩壊錠である、請求項 13～19 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項21] 口腔内崩壊時間が 120 秒以内である、請求項 20 に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項22] 薬物が、温度もしくは湿度に不安定な薬物及び／または機能性粒子を構成する、請求項 13～21 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項23] 機能性粒子が、難溶性薬物からなる固体分散体粒子、苦味マスキング粒子、及び徐放性粒子からなる群より選択される 1 種または 2 種以上の粒子である、請求項 22 に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項24] 0.1 MPa 以上 50 MPa 以下、かつ -40℃ 以上 100℃ 以下の二酸化炭素で処理することを含む、請求項 13～23 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

[請求項25] 気体二酸化炭素により処理した、請求項 13～24 のいずれか一項に記載の速崩壊性錠剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/055634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/58924 A1 (CJ Cheiljedang Corp.), 27 May 2010 (27.05.2010), entire text & JP 2012-509315 A & EP 2361614 A2 & KR 10-2010-0057390 A & CN 102223881 A	1-25
A	JP 2007-516977 A (Pantec AG), 28 June 2007 (28.06.2007), entire text & US 2007/0148231 A1 & EP 1699441 A & WO 2005/058284 A2 & DE 602004027296 D & CA 2549719 A & KR 10-2006-0121197 A & CN 1893928 A & BRA PI0417790 & AT 468110 T & IL 176266 D	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March, 2013 (14.03.13)

Date of mailing of the international search report

26 March, 2013 (26.03.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/055634

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/96280 A1 (Kowa Co., Ltd.), 11 November 2004 (11.11.2004), entire text & US 2007/0128273 A1 & EP 1618895 A1 & TWB 00I353258	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/055634

Although "treating" appears in claims 1 to 25, this word is too ambiguous and so it is unclear what particular procedures are included within the scope thereof.

Disclosed within the meaning of PCT Article 5 is only the treatment method set forth in paragraphs [0038]-[0041] in the description, and therefore, the support within the meaning of PCT Article 6 is lacking.

Consequently, this search has been carried out within the range supported by and disclosed in the description, that is, with respect to a specified treatment method which is specifically set forth in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K9/20(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K9/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2010/58924 A1 (シージェイ チェイルジェダン コーポレイション) 2010.05.27, 全文 & JP 2012-509315 A & EP 2361614 A2 & KR 10-2010-0057390 A & CN 102223881 A	1-25
A	JP 2007-516977 A (パンテック・アーゲー) 2007.06.28, 全文 & US 2007/0148231 A1 & EP 1699441 A & WO 2005/058284 A2 & DE 602004027296 D & CA 2549719 A & KR 10-2006-0121197 A & CN 1893928 A & BRA PI0417790 & AT 468110 T & IL 176266 D	1-25

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 4 . 0 3 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 3 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

辰己 雅夫

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

2 9 4 1

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2004/96280 A1 (興和株式会社) 2004. 11. 11, 全文 & US 2007/0128273 A1 & EP 1618895 A1 & TWB 00I353258	1-25

請求項1～25に記載された「処理」とはあまりにも曖昧な用語であり、具体的に如何なる操作を含むのかが明確でない。PCT第5条の意味において開示されているのは、明細書[0038]～[0041]に開示された処理方法のみであり、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている範囲、すなわち、明細書に具体的に記載されている特定の処理方法について行った。