世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7
A61K 9/20, 47/02, 47/12, 47/36

A1

(11) 国際公開番号 WO00/54752

(43) 国際公開日 2000年9月21日(21.09.00)

(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01549

(22) 国際出願日 2000年3月14日(14.03.00)

(30) 優先権データ
特願平11/68494 1999年3月15日(15.03.99) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
科研製薬株式会社
(KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒113-0021 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
松元恵子(MATSUMOTO, Keiko)[JP/JP]
大熊盛之(OHKUMA, Moriyuki)[JP/JP]
加藤保富(KATO, Yasutomi)[JP/JP]
奥田乙茂(OKUDA, Otomo)[JP/JP]
〒426-0054 静岡県藤枝市源助301番地
科研製薬株式会社 開発研究所内 Shizuoka, (JP)
(74) 代理人
浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.)
〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
新大手町ビル331 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: QUICKLY DISINTEGRATING TABLETS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称 速崩壊型錠剤及びその製造方法

(57) Abstract

Quickly disintegrating tablets which are obtained by surface-modifying a powder to be surface-modified, which comprises a drug ingredient optionally together with a diluent, with light anhydrous silicic acid to give a drug-containing and surface-modified powder which has an improved fluidity and can be directly tabletted; then mixing the obtained powder with a filler containing partially gelatinized starch or crospovidone; and directly tabletting the mixture. By using the multi-layer surface modification method wherein the above-described surface-modification is combined with dry-coating by using titanium oxide (average particle size: 3 μm or less) and erythritol, quickly disintegrating tablets can be produced without causing any tabletting troubles which are observed in case of using low-melting drug ingredients or highly viscous drug ingredients. Also, it becomes possible thereby to obtain quickly disintegrating tablets having an improved taste in case of using bitter or irritating drug ingredients.

(57)要約

薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を軽質無水ケイ酸で表面改質し、直接打錠可能な流動性の向上した薬効成分含有表面改質粉体を得、次いで部分アルファー化デンプン又はクロスポピドンを含む賦形剤を混合し、直接打錠して速崩壊型錠剤を得る。更に、平均粒子径３μｍ以下の酸化チタンやエリスリトールを用いる乾式コーティングと上記表面改質を組み合わせた多層表面改質により、低融点薬効成分や粘着力の高い薬効成分を用いた場合に生じる打錠障害が解消された速崩壊型錠剤の製造が可能となり、また、苦味や刺激性のある薬効成分を用いた場合に味が改善された速崩壊型錠剤を得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AG アンティグア・バーブーダ
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボズニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
DM ドミニカ
DZ アルジェリア
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GR ギリシャ
GW ギニア・ビサオ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
MZ モザンビーク
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
TZ タンザニア
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴースラヴィア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明　細　書

速崩壊型錠剤及びその製造方法

技術分野

本発明は、直接打錠による錠剤の製造を可能にした流動性の良好な薬効成分含有表面改質粉体、その製造方法及びその使用、並びにその薬効成分含有表面改質粉体を用いた、適度な強度と口腔内で水を含むと速やかに崩壊する速崩壊型錠剤及びその製造方法に関する。

背景技術

最近、適度な崩壊性と溶解性を有し、高齢者や小児にとって服用し易くした口腔溶解型製剤の研究開発が活発に行われている。

例えば、厚生省のシルバーサイエンス研究による、「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）という報告がなされている（薬事日報　平成元年８月２２日発行）。そこでは、口腔内で溶解する基材としてポリエチレングリコール１０００、口腔内温度で融解する基材として油脂基材を使用し、ＰＴＰ(Press Through Package)に用いる塩化ビニール成形シートのポケット部に、加熱融解したこれらの基材を充填後、放冷成形して得られる口腔溶解型製剤が報告されている。

また、特開平５－２７１０５４号公報には、薬効成分と糖類と該糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠して、硬度２～２５Ｋｇ及び空隙率２０～８０％を有する多孔性構造の口腔内溶解型錠剤を提供することが記載されている。

一方、外国では、口腔溶解型固形製剤としては、R.P Scherer社（イギリス）の「Zydis（商品名）」などが商品化されている。該製剤は、薬効成分、ポリマー、糖類等を配合し、溶解後凍結乾燥することにより製造されている（マニュファクチュアリングケミスト、Manuf. Chemist. Feb. 36(1990)）。

しかしながら、上記した口腔内溶解型錠剤は、口腔内の唾液で溶解して投与する錠剤であるため、医療現場で行われている服薬指導、すなわちコップ一杯の水

とともに薬を投与する形態とは必ずしも一致せず、医療現場での混乱を招くことが懸念される。また、医療現場での投与は２～３種類の薬剤同時投与が一番多く、多い人は５～６種類の薬剤を一度に投与される例もあるため、１薬剤だけが上記した口腔内溶解型錠剤の剤型で水を用いなくて、他剤が水を必要とするという場合が多く生じやすく、医療現場での混乱を招き易いという問題がある。

また、上記した口腔内溶解型錠剤の製造法は、いずれも加熱、融解、溶解、凍結等の手段を用いるものであり、繁雑な工程を経るという難点がある。従って、例えば、乾式造粒法や直接打錠法などの簡便な方法による口腔内溶解型製剤の製造が望まれる。

しかしながら、通常、薬効成分の粉体は流動性が悪いため、乾式造粒法の活用は流動性の良い薬効成分に限定されていた。また、直接打錠法は、薬効成分の粉体特性および含量割合に大きく左右されるため、嵩比重が小さく、流動性が悪い一般的な薬効成分は、物理的に直接打錠は極めて難しいとされている。まれに、合成工程の最終工程で薬効成分の粉体物性を改善する試みも行われているが、その目的は打錠障害の回避であり、特に薬効成分を多く含む高含量製剤の場合は直接打錠は極めて少ないのが現実である。

従って、乾式造粒法及び直接打錠法を用いた口腔内溶解型錠剤の研究例は未だ報告されていない。

発明の開示

従って、本発明の目的は、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易くした速崩壊型錠剤で、かつ製造時及び保存時に崩れない適度な強度、また服用しようとした時に、例えばＰＴＰ包装から取り出す時に崩れてしまわない程度の強度を有する速崩壊型錠剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、上記のような優れた性能を有する速崩壊型錠剤を、繁雑な工程を経ることなく、乾式製造法で簡易に得ることのできる速崩壊型錠剤の製造法を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、高齢者や小児にとっても服用容易な、実用性のある上記の速崩壊型錠剤を、直接打錠で乾式製造法による製造を可能とする、流動性

の良好な薬効成分含有表面改質粉体を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、流動性の良好な薬効成分含有表面改質粉体の製造方法を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、薬効成分含有表面改質粉体の直接打錠して錠剤を製造するための、薬効成分含有表面改質粉体の使用を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、薬効成分含有表面改質粉体を用いて直接打錠して錠剤を製造する、錠剤の製造方法を提供することにある。

本発明者らは、上記したような事情に鑑み、速崩壊型錠剤の開発を図るべく種々検討したところ、薬効成分を軽質無水ケイ酸等の表面改質基材で表面改質することによって、良好な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体が得られること、そして、かかる薬効成分含有表面改質粉体を、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン等の崩壊剤と混合して直接打錠することによって、従来の製造法では必須であった加熱、融解、溶解、凍結手段を用いることなく最もシンプルな方法で、適度な硬度を有しかつ口腔内で速やかに崩壊、溶解する速崩壊型錠剤が得られることを見いだし、本発明を完成した。

従って、本発明は、薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材で表面改質した、直接打錠可能な流動性を有する、薬効成分含有表面改質粉体に関する。

更に本発明は、薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を製造する、薬効成分含有表面改質粉体の製造方法に関する。

更に本発明は、上記薬効成分含有表面改質粉体と、崩壊剤を混合して、直接打錠することによって得た速崩壊型錠剤に関する。

更に本発明は、薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を調製し、次いで崩壊剤を混合して、直接打錠し、速崩壊型錠剤を製造する速崩壊型錠剤の製造方法に関する。

更に本発明は、上記薬効成分含有表面改質粉体を、必要に応じて添加剤と混合し、直接打錠して錠剤を製造するための、薬効成分含有表面改質粉体の使用に関

する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられる薬効成分は、常温で粉末の形態にあるものであればいずれの薬効成分でもよく、また結晶あるいは非晶質のいずれの形態でもよい。常温で粉末ではない薬効成分であっても、それらの薬効成分を、例えば、特殊ケイ酸カルシウム、デンプン等の多孔質の担体に吸着させて、常温で粉末の形態にあるものにした薬効成分であってもよい。

本発明では薬効成分としては、具体的には、例えば、胃腸鎮静薬、制酸薬、鎮痛薬、抗炎症剤、抗炎症・鎮痛・解熱剤、消炎剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗狭心症薬、無機質製剤、消化性潰瘍治療剤、冠状血管拡張薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗不安剤、神経弛緩薬、中枢神経系刺激剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止め剤、緩下薬、栄養補給剤、コレステロール低下剤、鎮痙剤、抗苦悶剤、心臓律動作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝集作用薬、甲状腺機能不全の治療薬、利尿剤、食欲抑制薬、抗ぜん息剤、去痰薬、鎮咳剤、鎮痰剤、粘液調整薬、制吐剤、尿酸排泄剤、痛風治療剤、不整脈治療剤、高脂血症治療剤、気管支拡張剤、糖尿病用剤、経口避妊薬、乗物酔い治療剤、前立腺肥大症治療剤、膵炎治療剤、催眠導入剤、催眠鎮静剤、抗リウマチ薬、抗てんかん薬、脳代謝改善剤、抗血小板剤、ビタミン剤などから選ばれた１種または２種以上の成分が用いられる。

更に具体的には、例えば、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウムなどの制酸剤、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェンなどの抗炎症剤、イブプロフェン、アセトアミノフェン、無水カフェイン、アスピリン、エテンザミド、トルフェナム酸、メフェナム酸、フェナセチン、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ペンタゾシンなどの鎮痛解熱剤、セラペプターゼ、塩化リゾチームなどの消炎剤、ｄｌ－マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ブプラノロール、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、ニソルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸アセブトロール、塩酸ラベタロール、ベシル酸アムロジピン、塩酸ベラパミルなどの抗狭心症薬、グルコン酸カ

リウム、グルコン酸カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなどの無機質製剤、臭化グリコピロニウム、プログルミド、臭化ブチルスコポラミン、臭化メチルベナクチジウム、臭化プロパンテリン、シメチジン、ファモチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、オキセサゼイン、塩酸ロキサチジンアセタート、Ｌ－グルタミン、Ｌ－グルタミン酸・水溶性アズレン、スクラルファートなどの消化性潰瘍治療薬、塩酸フェニルプロパノールアミンなどの冠状血管拡張薬、ベラプロストナトリウムなどの末梢および脳血管拡張薬、塩酸ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬、ウラピジルなどの動脈高血圧の治療薬、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、臭化水素酸デキストロメチルファンなどの鎮咳剤・鎮痰剤、ブコローム、コルヒチン、プロベネシド、ベンズブロマロン、スルフィンピラゾン、アロプリノールなどの痛風治療剤、アミノフィリン、テオフィリンなどの気管支拡張剤、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、トルブタミドなどの糖尿病用剤、メシル酸カモスタットなどの膵炎治療剤などが挙げられる。

薬効成分は、上記したような薬効成分そのもの自体を用いてもよく、あるいは、一般に医薬、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。希釈剤としては、例えば、乳糖、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、キシリトール、エリスリトール、トレハロース、アスパルテームなどが挙げられる。なかでも、乳糖、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロースなどが好ましい。

希釈剤を用いる場合の希釈剤の使用量は、特に制限はなく、また薬効成分の種類によって異なるが、通常、薬効成分に対して５重量倍以上である。

本発明では、上記した薬効成分、又は上記した薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を表面改質基材により改質して、流動性が改良された薬効成分含有表面改質粉体を得る。

本発明で用いられる表面改質基材としては、薬効成分に対して分解などの悪影響を及ぼさないものであって流動性を向上できるものあればよい。好ましくは、表面改質用粉体の表面に物理的に付着して該粉体の流動性の向上に寄与し得る表

面改質基材である。かかる表面改質基材としては、例えば、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、デンプン、酸化チタン、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、含水二酸化ケイ素、炭酸カルシウムなどが挙げられる。なかでも、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムが好ましく、特に、軽質無水ケイ酸が好ましい。また、平均粒子径として１０μｍ以下の表面改質基材が好ましく、場合によっては、表面改質基材の粉砕品を用いることもできる。

薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を表面改質基材で改質して流動性を向上させるには、表面改質用粉体と表面改質基材とを十分に混合すればよい。具体的には、製剤の製造において一般に用いられる装置、例えば、表面改質装置、高速混合機、高速撹拌型混合造粒機、万能練合機などにより混合される。これらの装置としては、メカノミル（岡田精工（株）製）、バーチカルグラニュレーター（（株）パウレック製）、ハイスピードミキサー（深江工業（株）製）、ハイブリダイザー、ラボラトリーマトリックス（（株）奈良機械製作所製）、シータコンポーザー（（株）徳寿工作所製）などが挙げられる。

上記表面改質基材の使用量は、用いる薬効成分の種類によって異なるが、得られる薬効成分含有表面改質粉体中に、通常０．１～５重量%、好ましくは１～３重量%程度含まれる量である。

本発明では、薬効成分として、例えばイブプロフェンなどの低融点あるいは粘着力を有する薬効成分を用いる場合には、以後の製造工程において、例えば平錠を製造する際の打錠障害、即ち、スティッキングやバインディングを改善するために、上記した表面改質を実施する前あるいは後に、微粉砕した酸化チタン、タルクなどを添加するのが好ましい。また、本発明では、例えばイブプロフェンなどの苦味や刺激性を有する薬効成分を用いる場合には、同様に表面改質を実施する前あるいは後に、微粉砕したエリスリトール、トレハロースなどの甘味剤を添加するのが好ましい。

これらの成分を添加する方法としては、薬効成分又は薬効成分と希釈剤とからなる表面改質の前の表面改質用粉体、あるいは表面改質後の薬効成分含有表面改質粉体に、これらの成分を添加して、上記したと同様の表面改質装置、高速混合

機、高速攪拌型混合造粒機、万能練合機などにより乾式コーティングする、いわゆる多層表面改質法が好ましい方法として挙げられる。

上記した微粉砕した酸化チタン、タルク、エリスリトール、トレハロースなどの成分は、平均粒子径が３μm以下のものが好ましく、またその添加量は、最終的に得られる薬効成分含有表面改質粉体重量に対して３重量%以下となる量が好ましい。

かくして得られる薬効成分含有表面改質粉体の粒子径は、通常２０～２００μm、好ましくは４０～１１０μm程度である。

本発明の薬効成分含有表面改質粉体を、例えば、投与量の少ない薬効成分を用いて製造する場合には、以下のような方法が挙げられる。

例えば、薬効成分含有表面改質粉体中の薬効成分の含有量を０．０２～１０重量%とする場合には、表面改質時に乳糖等の希釈剤を加えて薬効成分含有表面改質粉体を調製する。乳糖を用いる場合には、粒子径の大きい直打用乳糖を使用してもさしつかえない。このような薬効成分含有表面改質粉体を調製するために用いる薬効成分としては、例えば、臭化グリコピロニウム、塩酸ブプラノロール、ベラプロストナトリウム等が挙げられる。

上記した本発明の薬効成分含有表面改質粉体には、効果に支障のない限り、通常の製剤に一般に用いられる種々の添加剤を含んでもよい。かかる添加剤の具体例としては、後述するものが挙げられる。

以上に詳述した本発明の薬効成分含有表面改質粉体は、流動性が優れたものであり、安息角で表して４２度以下の流動性を有し、好ましくは４０度以下の流動性を有する。従って、この薬効成分含有表面改質粉体は、直接打錠による乾式製造法を採用した錠剤の製造を可能にするものである。それ故、以下にのべる本発明の速崩壊型錠剤を製造するための基材となることは元より、他の一般の直接打錠による乾式製造法を採用した錠剤の製造のための基材としても用いることができる。例えば、本発明の薬効成分含有表面改質粉体と通常用いられる添加剤を混合して直接打錠機に適用して錠剤を製造することもできる。

本発明では、上記の薬効成分含有表面改質粉体と崩壊剤を混合して、直接打錠することによって、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大

きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易い、本発明の速崩壊型錠剤が得られる。

薬効成分含有表面改質粉体としては、それぞれ種類の異なる薬効成分を用いた複数種類の薬効成分含有表面改質粉体を混合して用いてもよい。

本発明で用いられる崩壊剤としては、例えば、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン（ポリプラスドン）、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチやバレイショデンプンなどのデンプン、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが例示される。これらのなかでも好ましい崩壊剤は、部分アルファー化デンプン、クロスポビドンなどである。

薬効成分含有表面改質粉体と混合する崩壊剤の量は、使用する薬効成分の種類によって異なるが、最終的に得られる錠剤重量に対して通常１０～６０重量%、好ましくは２０～４０重量%程度となる量である。

例えば、投与量が少なくてよい、抗狭心症薬、消化性潰瘍治療剤、末梢血管拡張薬等の薬効成分、また投与量が中程度である、抗炎症・鎮痛・解熱剤等の薬効成分を用いた場合には、崩壊剤の量は、上記したように最終的に得られる錠剤重量に対して通常１０～６０重量%、好ましくは２０～４０重量%程度となる量である。

また、投与量が多い、無機質製剤等の薬効成分を用いた場合には、崩壊剤の量は、最終的に得られる錠剤重量に対して通常１０～４０重量%、好ましくは２０～３０重量%程度となる量である。

上記崩壊剤に加えて、本発明の効果に支障のない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を混合してもよい。

かかる添加剤としては、例えば、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが挙げられる。

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０、ヒドロキシプロピルスターチ、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、

アジピン酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、クエン酸、重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、キシリトール、エリスリトール、ブドウ糖などが挙げられる。香料としては、例えば、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、グレープ、メントール、スペアミント、ペパーミント、バニラ、シナモンなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸などが例示される。着色剤としては、例えば、食用黄色５号、食用赤色２号、食用青色２号などの食用色素；食用キレート色素；ベンガラなどが挙げられる。

これらの添加剤は、１種または２種以上を、例えば、薬効成分含有表面改質粉体と崩壊剤との混合時あるいはその前後の工程で、適時適量添加することができる。

本発明では、崩壊剤とともに添加剤として特に結晶セルロース（商品名：セオラス、旭化成工業（株）製）を用いるのが、得られる錠剤の硬度を増すのに好ましい。結晶セルロースを添加した場合には、得られる錠剤の速崩壊性は変化することなく硬度が増した錠剤が得られる。結晶セルロースの添加量は、最終的に得られる錠剤重量に対して、崩壊剤と結晶セルロースの合計重量が１０～７０重量％となる量が好ましい。

薬効成分含有表面改質粉体と崩壊剤、更に必要に応じて添加剤との混合は、製剤の製造において一般に用いられる混合方法、例えば、混合、練合、篩過により行われる。具体的には、Ｖ型混合機、ジャイロシフター、シータコンポーザー（（株）徳寿工作所製）、バーチカルグラニュレーター（（株）パウレック製）、ハイスピードミキサー（深江工業（株）製）、ラボラトリーマトリックス（（株）奈良機械製作所製）などを用いることができる。

かくして得られる混合物の打錠には、一般に錠剤の成型に用いられる装置を用いる。例えば、単発打錠機、ロータリー式打錠機、ロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）などが用いられる。

上記打錠機での、打錠の際の成型圧力は、錠剤の大きさによって大きく異なるが、８ｍｍφの杵の場合は、通常１９０～１９９０Ｋｇ／ｃｍ^2、１０ｍｍφの

杵の場合は、通常２５０～１９２０Ｋｇ／ｃｍ^2、２０ｍｍφの杵の場合は、通常５２０～１３２０Ｋｇ／ｃｍ^{2}程度の圧力であり、保存工程、包装工程、輸送工程で崩れない適度な強度で成型する。

かくして、本発明の速崩壊型錠剤は、乾式製造法により、一般的な製造装置で、繁雑な行程を経ることなく、極めて容易に製造することができる。しかも、得られる速崩壊型錠剤は、優れた溶解性、崩壊性を有している。

本発明の速崩壊型錠剤は、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易いことから、患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

また、本発明の速崩壊型錠剤は、適度な強度を有しているため長期間の保存、安定性に優れている。また、服用しようとした時に、例えばＰＴＰ包装から取り出す時に崩れてしまわない程度の強度を有している。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

実施例１

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０、（株）奈良機械製作所製）に、イブプロフェン１００重量部に対し、軽質無水ケイ酸２重量部を添加して表面改質条件の検討を行ったところ、表面改質時間が１５分のところで平均粒子径は一定となり、２５分後の安息角の測定では流動性が著しく改善されていることが判し表面改質により直接打錠用の原薬、即ち、本発明の薬効成分含有表面改質粉体が得られることが確認された。その経緯と結果を表１に示す。

表　1

表面改質時間（分）	平均粒子径*[1]（μm）	安息角*[2]（°）
0	５０．５	５３
3	４６．１	－
5	４８．０	４５
１０	５５．８	４２
１５	５７．７	４０
２０	５７．２	３９
２５	５７．３	３９

表面改質条件：主軸羽根；３００ｒｐｍ

造粒羽根；１５００ｒｐｍ

*[1]：平均粒子径の測定はレーザー光散乱方式粒度分布測定装置 LDSA-1400A（東日コンピューター（株）製）を用いて行った。

*[2]：安息角の測定はパウダーテスター（ホソカワミクロン製）を用いて行った。

実施例２

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０、（株）奈良機械製作所製）に、グルコン酸カリウム１００重量部に対し、軽質無水ケイ酸１重量部を添加し、実施例１と同様に表面改質条件の検討を行った。その結果を表２に示す。

表　2

表面改質時間（分）	平均粒子径（μm）	安　息　角（°）
0	１１１．３	４１
5	１２３．６	３９
１０	１２２．５	３７
１５	１２１．５	３７

表面改質条件：主軸羽根；３００ｒｐｍ

造粒羽根；１５００ｒｐｍ

平均粒子径、安息角の測定：実施例１と同一装置を使用

実施例１及び実施例２の結果から、薬効成分に軽質無水ケイ酸を添加して表面改質を行うことにより、本発明の薬効成分含有表面改質粉体の流動性（安息角）は著しく改善され、直接打錠が連続して行える流動性が得られることが判明した。また、表面改質時間は５分以上、望ましくは１０分～２０分であることが判明した。

更に、表面改質の時間は安息角が４０°以下になる時間で判断することができる。

実施例１及び実施例２の結果から、イブプロフェンの平均粒子径は５０．５μｍ（１０%粒子径：１９．２μｍ、９０%粒子径：１０１．６μｍ）であり、グルコン酸カリウムの平均粒子径は１１１．３μｍであったことから、２０μｍ以上の粒子径を有する成分の場合は良好な表面改質品、即ち、本発明の薬効成分含有表面改質粉体が得られることが判明した。好ましくは５０μｍ以上の薬効成分が望ましい。

実施例３

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０、（株）奈良機械製

作所製）にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表３の様に添加して、２５分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根３００ｒｐｍ、造粒羽根１５００ｒｐｍ）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取り出し、下記表３に示した残りのクエン酸、部分アルファー化デンプン（旭化成工業（株）社製、商品名：ＰＣＳ）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、アビセルＰＨ３０１）及びステアリン酸マグネシウムを加え、Ｖ－１０型混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。ロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて１０ｍｍφ、７．５ｍｍＲの杵で打錠することにより、本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表　３

処　方

原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
イブプロフェン	８００
軽質無水ケイ酸	１６
クエン酸	２００
部分アルファー化デンプン	９５６
結晶セルロース	３８０
ステアリン酸マグネシウム	４８
計	２４００

実施例４

実施例３と同一処方・同一条件で表面改質を行い、崩壊剤をクロスポビドンに変更（分量は同一）し実験を行った。高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０、（株）奈良機械製作所製）にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸

をそれぞれ下記表４の様に添加して、２５分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根３００ｒｐｍ、造粒羽根１５００ｒｐｍ）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取り出し、下記表４に示した残りのクエン酸、クロスポビドン（アイエスピー・ジャパン社製、商品名：ポリプラスドンＸＬ）、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、Ｖ－１０型混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。ロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて１０ｍｍφ、７．５ｍｍＲの杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表　４

処　方

原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
イブプロフェン	８００
軽質無水ケイ酸	１６
クエン酸	２００
クロスポビドン	９５６
結晶セルロース	３８０
ステアリン酸マグネシウム	４８
計	２４００

実施例５

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０、（株）奈良機械製作所製）にグルコン酸カリウム及び軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表６の様に添加して、１５分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根３００ｒｐｍ、造粒羽根１５００ｒｐｍ）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全

量を装置より取り出し、下記表５に示した残りの部分アルファー化デンプン、グルコノデルタラクトン、エリスリトール、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、Ｖ－１０型混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて異形錠用の杵（１６ｍｍ×７ｍｍ）で本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表　５

処　方	
原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
グルコン酸カリウム	５００
軽質無水ケイ酸	５
部分アルファー化デンプン	２１５
グルコノデルタラクトン	１２
エリスリトール	５０
結晶セルロース	１００
ステアリン酸マグネシウム	１８
計	９００

実施例６

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０、（株）奈良機械製作所製）にグルコン酸カリウム及び軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表７の様に添加して、１５分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根３００ｒｐｍ、造粒羽根１５００ｒｐｍ）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取り出し、下記表６に示した残りのクロスポビドン、グルコノデル

タラクトン、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、Ｖ－１０型混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて異形錠用の杵（１９ｍｍ×８ｍｍ）で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表　６

処　方	
原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
グルコン酸カリウム	１０００
軽質無水ケイ酸	１０
クロスポビドン	２３８
グルコノデルタラクトン	２４
結晶セルロース	１００
ステアリン酸マグネシウム	２８
計	１４００

実施例７

高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターＦＭ－ＶＧ－０１、（株）パウレック製）に塩酸ブプラノロールと乳糖Ｇを加え、主軸羽根５００ｒｐｍ、造粒羽根５００ｒｐｍで１分間混合後、軽質無水ケイ酸を２重量%添加し、１０分間同一条件で表面改質を行った。得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体に下記表７に示した残りの部分アルファー化デンプン及びステアリン酸マグネシウムを加え、ミクロ形透視式混合機（筒井理化学器（株）製）で１５分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて８．

５ｍｍφ、平型フチ角の杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表　7

処　方	
原　料　名	添　加　量（単位ｍｇ）
塩酸ブプラノロール	１０
乳糖Ｇ	１０７．６
軽質無水ケイ酸	２．４
部分アルファー化デンプン	８９．２
ステアリン酸マグネシウム	０．８
計	２１０

実施例８

高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターＦＭ－ＶＧ－０１、（株）パウレック製）に臭化グリコピロニウムと乳糖（フロイント産業（株）社製、商品名：ダイラクトースＳ）を加え、主軸羽根５００ｒｐｍ、造粒羽根５００ｒｐｍで１分間混合後、軽質無水ケイ酸を１重量%添加し、１５分間同一条件で表面改質を行った。得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体に下記表８に示した残りの結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、エリスリトール及びステアリン酸マグネシウムを加え、ミクロ形透視式混合機（筒井理化学器（株）製）で１５分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて８．５ｍｍφ、６．５Ｒの杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 8

処 方	
原 料 名	添 加 量（単位ｍｇ）
臭化グリコピロニウム	1
乳糖	９９
軽質無水ケイ酸	1
結晶セルロース	３０
部分アルファー化デンプン	１００
エリスリトール	１６．５
ステアリン酸マグネシウム	２．５
計	２５０

実施例９

１）高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターＦＭ－ＶＧ－０１、（株）パウレック製）にイブプロフェンとイブプロフェンの２重量%の軽質無水ケイ酸を加え、表面改質条件は、主軸羽根５００ｒｐｍ、造粒羽根５００ｒｐｍで２５分間表面改質を行った。

２）次に、高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターＦＭ－ＶＧ－０１、（株）パウレック製）にアセトアミノフェンとアセトアミノフェンの２重量%の軽質無水ケイ酸を加え、表面改質条件は、主軸羽根５００ｒｐｍ、造粒羽根５００ｒｐｍで２５分間表面改質を行った。

３）次に、高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーター、（株）パウレック製）に無水カフェインと無水カフェインの２重量%の軽質無水ケイ酸を加え、表面改質条件は、主軸羽根５００ｒｐｍ、造粒羽根５００ｒｐｍで２５分

間表面改質を行った。

4）得られた3種の本発明の薬効成分含有表面改質粉体に下記表9に示した残りのクエン酸、部分アルファー化デンプン、乳糖、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、V－10型混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて10mmφ、7．5mmRの杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 9

処方 原料名	添加量（単位g）
イブプロフェン	75
アセトアミノフェン	150
無水カフェイン	60
軽質無水ケイ酸	5．7
クエン酸	20
部分アルファー化デンプン	232．3
乳糖	100
結晶セルロース	50
ステアリン酸マグネシウム	7
計	700

試験例1

本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例で得られた本発明の速崩壊型錠剤と市販品について錠剤特性を測定し、比較を行った。得られた結果を表1

０～１１に示す。表１０及び表１１の比較により、本発明で得られた速崩壊型錠剤は崩壊性にすぐれ、適度な強度を有していることが判った。また、崩壊剤は部分アルファー化デンプン及びクロスポビドンが最も適していることが確認された。

実施例の試作品の特性値

表　１０

No.	1-1	1-2	2-1	2-2	3	4	5
実施例	3	4	5	6	7	8	9
重　量(mg)	300	300	900	1400	210	250	350
錠　厚(mm)	5.4	5.2	6.2	9.2	5.1	6.0	5.8
錠　径(mm)	10.1	10.1	16X7	19X8	8.6	8.6	10.1
硬　度(kg)	4.0	6.0	4.8	6.1	3.1	2.7	5.3
崩壊時間(1)	29秒	15秒	120秒	29秒	45秒	30秒	34秒
崩壊時間(2)	62秒	37秒	186秒	120秒	79秒	30秒	58秒

硬度：木屋式硬度計で測定した５回の平均

（硬度計：HARDNESS TESTER （ＫＩＹＡ製））

崩壊時間（１）：日本薬局方第１３に記載されている崩壊試験法により測定した。（ディスクなし）結果は６回の平均値を示す。

（崩壊試験器：錠剤崩壊度試験器T-4H（富山産業（株）製））

崩壊時間（２）：３００ｍＬの水を入れたビーカー中に５．５ｍｅｓｈの篩を入れ、その上に１錠を投入し、錠剤がくずれて、ｍｅｓｈから落ちてしまうまでの時間を測定した（蒸留水：２３℃）。結果は２回の平均値を示す。

市販品の特性値

表　１１

No.	1の市販品	2の市販品	3の市販品	4の市販品
剤形	糖衣錠	フィルム錠	フィルム錠	裸錠
重　量(mg)	224	1245	178	203
錠　厚(mm)	4.8	7.6	4.5	2.7
錠　径(mm)	8.1	19X8	7.7	8.6
硬　度(kg)	6.9	20以上	9.1	4.5
崩壊時間(1)	10分	30分以上	3分	1分
崩壊時間(2)	30分以上	30分以上	7分	80秒

硬度：木屋式硬度計で測定した５回の平均値

（硬度計：HARDNESS TESTER （ＫＩＹＡ製））

崩壊時間（１）：日本薬局方第１３に記載されている崩壊試験法により測定した。（ディスクなし）結果は６回の平均値を示す。

（崩壊試験器：錠剤崩壊度試験器 T-4H（富山産業（株）製））

崩壊時間（２）：３００ｍＬの水を入れたビーカー中に５．５ｍｅｓｈの篩を入れ、その上に１錠を投入し、錠剤がくずれて、ｍｅｓｈから落ちてしまうまでの時間を測定した（蒸留水：２３℃）。結果は２回の平均値を示す。

実施例１０

実施例３で調製した混合末を１０ｍｍφの平型フチ角の杵で打錠したところ、打錠障害（杵付着）が認められた。

杵付着成分はイブプロフェンであり、杵形状の違いがその原因と考えられた。

よって、打錠障害を解消する目的で、酸化チタン（東邦チタニウム（株）社製，商品名：高純度酸化チタン）を表面改質粉体の表面に乾式コーティングする多層表面改質法で打錠障害を解消し、速崩壊型錠剤が製造できた。

以下にその実施例を示す。

高速撹拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０（株）奈良機械製作所製）にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表１２の様に添加して２５分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根　３００ｐｒｍ、造粒羽根　１５００ｒｐｍ）。次に平均粒子径が２．１μｍの酸化チタンを下記表１２の様に添加して、同一条件で５分間乾式コーティングし、表面改質粉体の表面に酸化チタンを乾式コーティングした多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表１２に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファー化デンプン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、Ｖ－１０混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。打錠機を用いて１０ｍｍφ、平型フチ角の杵で打錠することによる打錠障害は解消され、本発明の速崩壊型錠剤を得た。多層表面改質法により、杵の形状にとらわれず、低融点薬物、更には粘着力の強い薬物にも対応可能な速崩壊型錠剤が得られることが判明した。

表　１２

処　方 原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
イブプロフェン	８００
軽質無水ケイ酸	８
酸化チタン	２４
クエン酸	１３６
部分アルファー化デンプン	９５６
結晶セルロース	３８０
ステアリン酸マグネシウム	４８
タルク	４８
計	２４００

実施例１１

実施例１０で調製した錠剤の味覚試験を行ったところ、刺激性の強い味が口腔内いっぱいにひろがった。刺激性成分はイブプロフェンであった。

よって、イブプロフェン含有速崩壊型錠剤の刺激性を解消し、飲みやすい味の錠剤とする目的で、薬物粒子の担体の刺激性を軽減するため、先の実施例１０と同様に表面改質と乾式コーティングを組み合わせた多層表面改質法を用いて検討した。尚、刺激性の緩和には粉砕したエリスリトール（平均粒子径１．３μｍ）を用いて行った。また、エリスリトールは味覚改善のため、後末としても添加した。

以下に味覚改善を施し、しかも速崩壊型錠剤の機能を有する製剤の実施例を示す。

高速撹拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０（株）奈良機械製作所製）にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表１３の様に添加して

２５分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根 ３００ｐｒｍ、造粒羽根１５００ｒｐｍ）。次に杵付着防止のための平均粒子径２．１μｍの酸化チタンとジェットミルで平均粒子径を１．３μｍにした甘味剤である微粉砕エリスリトールを下記表１３の様に添加して、同一条件で５分間乾式コーティングし、表面改質粉体の表面に酸化チタンとジェットミル粉砕エリスリトールをコーティングした多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表１３に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファー化デンプン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）、エリスリトール（日研化学工業（株）社製）、着香剤（小川香料（株）社製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、Ｖ－１０混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。打錠機を用いて１０ｍｍφ、平型フチ角の杵で打錠することによる打錠障害は認められず、しかも、刺激性を改善した本発明の速崩壊型錠剤を得た。多層表面改質法により、苦味や刺激性のある薬物等の味の改善にも対応可能な速崩壊型錠剤が得られることが判明した。

表　１３

処　方 原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
イブプロフェン	４００
軽質無水ケイ酸	４
酸化チタン	４
微粉砕エリスリトール	１２
クエン酸	４０
エリスリトール	４００
部分アルファー化デンプン	４８０
結晶セルロース	１０００
着香剤（オレンジ）	１２
ステアリン酸マグネシウム	２４
タルク	２４
計	２４００

実施例１２

実施例１１で調製した多層表面改質法、すなわち表面改質と乾式コーティングの順序の違いの有用性について検討を行った。よって、処方は実施例１１と同一処方を用いた。

以下にその実施例を示す。

高速撹拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０（株）奈良機械製作所製）にイブプロフェンと平均粒子径２．１μｍの酸化チタン及び微粉砕エリスリトール（平均粒子径：１．３μｍ）をそれぞれ下記表１４の様に添加して５分間乾式コーティングを行った（主軸羽根　３００ｐｒｍ、造粒羽根　１５００ｒｐｍ）。

次に軽質無水ケイ酸を下記表１４の様に添加して、同一条件で２５分間表面改質し、付着防止剤及び甘味剤を含有した多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表１４に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファー化デンプン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）、エリスリトール（日研化学工業（株）社製）、着香剤（小川香料（株）社製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、Ｖ－１０混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。打錠機を用いて１０ｍｍφ、平型フチ角の杵で打錠したところ、打錠障害は認められず、しかも，実施例１１と同等品質の刺激性が改善された速崩壊型錠剤が得られた。この結果から、表面改質の添加順序を変更しても多層表面改質を施すことにより、低融点薬物や粘着力の強い薬物、更には苦味や刺激性のある薬物等の味の改善にも対応可能な速崩壊型錠剤が得られることが判明し、本手法の場合、表面改質の添加順序を変更しても同等の品質を有する製剤が得られることを確認した。

表　１４

処　方 原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
イブプロフェン	４００
酸化チタン	４
微粉砕エリスリトール	１２
軽質無水ケイ酸	４
クエン酸	４０
エリスリトール	４００
部分アルファー化デンプン	４８０
結晶セルロース	１０００
着香剤（オレンジ）	１２
ステアリン酸マグネシウム	２４
タルク	２４
計	２４００

実施例１３

実施例１１及び１２で使用した甘味剤のエリスリトールのかわりにトレハロースを用いて甘味剤の違いについて検討を行った。尚、多層表面改質法、すなわち表面改質と乾式コーティングの順序及び処方は実施例１２と同様とした。

以下にその実施例を示す。

高速撹拌型混合造粒機（ファーママトリックスＬＭＡ１０（株）奈良機械製作所製）にイブプロフェンと平均粒子径２．１μｍの酸化チタン及び微粉砕トレハロース（平均粒子径：１．４μｍ）（旭化成工業（株）社製）をそれぞれ下記表１５の様に添加して５分間乾式コーティングを行った（主軸羽根　３００ｐｒｍ、造粒羽根　１５００ｒｐｍ）。

次に軽質無水ケイ酸を下記表１５の様に添加して、同一条件で２５分間表面改質し、付着防止剤及び甘味剤を含有した多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表１５に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファー化デンプン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）、エリスリトール（日研化学工業（株）社製）、着香剤（小川香料（株）社製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、Ｖ－１０混合機（（株）徳寿工作所製）で５分間混合した。打錠機を用いて１０ｍｍφ、平型フチ角の杵で打錠したところ、打錠障害は認められず、実施例１２と同等の品質の製剤が得られ，トレハロースも本手法に使用できることが判明した。

表　１５

処　方 原　料　名	添　加　量（単位ｇ）
イブプロフェン	４００
酸化チタン	４
微粉砕トレハロース	１２
軽質無水ケイ酸	４
クエン酸	４０
エリスリトール	４００
部分アルファー化デンプン	４８０
結晶セルロース	１０００
着香剤（オレンジ）	１２
ステアリン酸マグネシウム	２４
タルク	２４
計	２４００

試験例２

本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例１０～１３で得られた本発明の速崩壊型錠剤について錠剤特性値を測定した。その結果を表１６に示したが、本発明で得られた速崩壊型錠剤は崩壊性にすぐれ、適度な強度を有していることがわかった。また、実施例１０から１３については打錠障害（杵付着）は認められず、実施例１１から１３にいたってはイブプロフェンの強い刺激性が改善された速崩壊型錠剤が得られた。

表　１６

実施例	１０	１１	１２	１３
杵		１０ｍｍφ，平型フチ角		
杵付着	無し	無し	無し	無し
重量(mg)	300	300	300	300
錠厚(mg)	3.5	3.5	3.5	3.5
錠径(mm)	10.2	10.1	10.1	10.2
硬度(kg)	7.6	8.5	7.1	8.8
崩壊時間(1)	23秒	26秒	22秒	25秒
崩壊時間(2)	70秒	74秒	70秒	73秒
味(刺激性)	有り	無し＊1	無し	無し

硬度：木屋式硬度計で測定した５回の平均値

（硬度計：HARDNESS TESTER（ＫＩＹＡ製））

崩壊時間(1)：日本薬局方第１３に記載されている崩壊試験法により測定した。（ディスクなし）結果は６回の平均値を示す。

（崩壊試験器：錠剤崩壊度試験器T-4H（富山産業（株）製））

崩壊時間(2)：３００ｍＬの水を入れたビーカー中に５．５ｍｅｓｈの篩を入れ、その上に１錠を投入し、錠剤がくずれて、ｍｅｓｈから落ちてしまうまでの時間を測定した（蒸留水：２３℃）。結果は２回の平均値を示す。

＊１：水と一緒に飲むと刺激性は無く、水無しで飲む場合は、刺激性が緩和された。

産業上の利用可能性

本発明の速崩壊型錠剤は、乾式製造法により、一般的な製造装置で、繁雑な行程を経ることなく、極めて容易に製造することができる。しかも、得られる速崩壊型錠剤は、優れた溶解性、崩壊性を有している。

本発明の速崩壊型錠剤は、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易いことから、患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

また、本発明の速崩壊型錠剤は、適度な強度を有しているため長期間の保存、安定性に優れている。また、服用しようとした時に、例えばＰＴＰ包装から取り出す時に崩れてしまわない程度の強度を有している。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

また、本発明により、薬効成分を軽質無水ケイ酸等の表面改質基材で表面改質することによって、良好な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体が得られ、この粉体を利用することによって、本発明の速崩壊型錠剤の乾式製造法による製造が可能となる。

更に、平均粒子径３μｍ以下の酸化チタンやエリスリトールを用いる乾式コーティングと上記表面改質とを組み合わせた多層表面改質により、打錠障害が解消された錠剤の製造が可能となり、また味が改善された錠剤を得ることもできる。

請 求 の 範 囲

1. 薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材で表面改質した、直接打錠可能な流動性を有する、薬効成分含有表面改質粉体。

2. 表面改質基材として、表面改質用粉体の表面に物理的に付着して該粉体の流動性の向上に寄与し得る表面改質基材を用いる請求項１記載の薬効成分含有表面改質粉体。

3. 表面改質基材として、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、デンプン、酸化チタン、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、含水二酸化ケイ素及び炭酸カルシウムから選ばれる少なくとも１種の表面改質基材を用いる請求項１又は２記載の薬効成分含有表面改質粉体。

4. 表面改質基材として、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムから選ばれる少なくとも１種の表面改質基材を用いる請求項１から３のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。

5. 表面改質基材として、軽質無水ケイ酸を用いる請求項１から４のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。

6. 軽質無水ケイ酸を、０．１～５重量%含む請求項５記載の薬効成分含有表面改質粉体。

7. 薬効成分に、希釈剤として乳糖、エリスリトール、トレハロース、無水リン酸水素カルシウム又は結晶セルロースを加えて、表面改質基材で表面改質した請求項１から６のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。

8. 流動性が安息角で表して４２度以下である請求項１から７のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。

9. 表面改質する前の表面改質用粉体に、あるいは表面改質した後に、微粉砕した酸化チタン、タルク、エリスリトール及びトレハロースから選ばれる少なくとも１種を添加して乾式コーティングした、請求項１から８のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。

10. 薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する請求項１から９のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体を製造する、薬効成分含有表面改質粉体の製造方法。

11. 請求項１から９のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体と、崩壊剤を混合して、直接打錠することによって得た速崩壊型錠剤。

12. 崩壊剤として、部分アルファー化デンプン又はクロスポビドンを用いる請求項１１記載の速崩壊型錠剤。

13. 部分アルファー化デンプン又はクロスポビドンを１０～６０重量%含む請求項１２記載の速崩壊型錠剤。

14. 薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を調製し、次いで崩壊剤を混合して、直接打錠し、請求項１１から１３のいずれかに記載の速崩壊型錠剤を製造する、速崩壊型錠剤の製造方法。

15. 請求項１から９のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体を、必要に応じて添加剤と混合し、直接打錠して錠剤を製造するための、該薬効成分含有表面改質粉体の使用。

16. 速崩壊型錠剤を製造するための請求項１５記載の使用。

17. 請求項１から９のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体を、必要に応じて添加剤と混合し、直接打錠して錠剤を製造する、製剤の製造方法。

18. 薬効成分含有表面改質粉体を崩壊剤と混合して速崩壊型錠剤を製造する、請求項１７記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/01549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

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)
Int.Cl[7] A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 51-54918, A (NIPPON KAYAKU CO., LTD.), 14 May, 1976 (14.05.76), (especially, Claims; page 2, upper right column, line 16 to lower left column, line 6; example 2,) & GB, 1480175, A & DE, 2544881, A & FR, 2287215, A	1-8,10,11, 14-18 9,12,13
Y	JP, 9-278656, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 28 October, 1997 (28.10.97), (especially, Par. Nos. [0028], [0036]) & AU, 9715589, A & EP, 923942, A	9
Y	JP, 8-99904, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 April, 1996 (16.04.96), (especially, Par. Nos. [0007], [0008], [0012]) (Family: none)	9
Y	JP, 10-114655, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 16 May, 1998 (16.05.98), (especially, Par. Nos. [0003], [0007]) (Family: none)	12,13

☐ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
26 May, 2000 (26.05.00)	13 June, 2000 (13.06.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０１５４９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ[7]　Ａ６１Ｋ９／２０，４７／０２，４７／１２，４７／３６

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（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ[7]　Ａ６１Ｋ９／２０，４７／０２，４７／１２，４７／３６

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

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）

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	関連する請求の範囲の番号
Ｘ	ＪＰ，５１－５４９１８，Ａ（日本化薬株式会社） １４．５月．１９７６（１４．０５．７６） （特に、特許請求の範囲、第２頁右上欄１６行～左下欄６行、実施例２） &ＧＢ，１４８０１７５，Ａ　&ＤＥ，２５４４８８１，Ａ &ＦＲ，２２８７２１５，Ａ	1-8, 10, 11, 14-18
Ｙ		9, 12, 13
Ｙ	ＪＰ，９－２７８６５６，Ａ（三共株式会社） ２８．１０月．１９９７（２８．１０．９７） （特に、［００２８］、［００３６］）	9

[x] 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	国際調査報告の発送日
２６．０５．００	13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	今　村　玲　英　子　印	４Ｃ	８５１７
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０１５４９

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	関連する請求の範囲の番号
	＆ＡＵ，９７１５５８９，Ａ　＆ＥＰ，９２３９４２，Ａ	
Ｙ	ＪＰ，８－９９９０４，Ａ（山之内製薬株式会社） １６．４月．１９９６（１６．０４．９６） （特に、［０００７］、［０００８］、［００１２］）（ファミリーなし）	9
Ｙ	ＪＰ，１０－１１４６５５，Ａ（協和醗酵工業株式会社） ０６．５月．１９９８（１６．０５．９８） （特に、［０００３］、［０００７］）（ファミリーなし）	12, 13