明　細　書

発明の名称 ： アコチアミド又はその塩高含有錠剤

技術分野

[0001]　本発明は、アコチアミド又はその塩高含有錠剤に関する。

背景技術

[0002]　アコチアミド（ａｃｏｔｉａｍｉｄｅ）は、化学名Ｎ－［２－［Ｂｉｓ（１－ｍｅｔｈｙｌｅｔｈｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｅｔｈｙｌ］－２－［（２－ｈｙｄｒｏｘｙ－４，５－ｄｉｍｅｔｈｏｘｙｂｅｎｚｏｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｔｈｉａｚｏｌｅ－４－ｃａｒｂｏｘａｍｉｄｅ、分子式$C_{21}H_{30}N_4O_5S$である。アコチアミドは消化管運動を顕著に亢進することにより消化管運動障害を改善することが知られており（特許文献１）、その塩酸塩水和物が機能性ディスペプシア治療薬として市販されている。

[0003]　アコチアミド塩酸塩水和物を含有するアコファイド（登録商標）錠１００ｍｇは、アコチアミド塩酸塩水和物１００ｍｇ以外に、乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン及びカルナウバロウを含有する総重量２５７ｍｇの錠剤である。前記の機能性ディスペプシアの治療においては、１回１００ｍｇを１日３回、食前に服用する（非特許文献１）。

[0004]　アコチアミド又はその塩含有錠を小型化する技術として、アコチアミド塩酸塩水和物に、硫酸カルシウムなどの水不溶性の第１の充填剤を添加して湿式造粒した後、乾燥して得られた造粒物に、アルファ化デンプンなどの第２の充填剤及び架橋カルボキシメチルセルロースや低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤を添加して打錠することにより、アコチアミド塩酸塩高含有錠剤を製造する技術が報告されている（特許文献２）。

[0005]　一般的に、薬効成分の含有量が高い錠剤は、処方中に配合可能な添加剤の配合量が限られることから、成形性が難しく、スティッキングやキャッピン

グ等の打錠障害が起きやすい。タウリンの高含有製剤における打錠障害改善策として、微粉砕したタウリンの粉体表面を水溶性高分子で被覆し圧縮成型する技術が報告されている。（特許文献３）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第１９９６／３６６１９号明細書

特許文献2：中国出願公開第１０５７６９７８４号公報

特許文献3：特開平１１－０６０４７６号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：アコファイド１００ｍｇ錠インタビューフォーム

非特許文献2：Ｒｅｓ．Ｒｅｐ．Ｕｒｏｌ．２０１５；７：８１－８３

非特許文献3：Ｒｅｓ．Ｒｅｐ．Ｕｒｏｌ．２０１７；９：１４１－１４３

非特許文献4：Ｉｎｔ．Ｊ．Ｕｒｏｌ．２０１９；２６（８）：８４８－８４９

非特許文献5：日本排尿機能学会誌．２０２２；３３（１）：２２４

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 特許文献２記載のアコチアミド又はその塩を含有する錠剤は、総重量が低下しており、小型化が達成されているが、錠剤の小型化により、一錠あたりの有効成分含有率が高くなる結果、錠剤の保存安定性が低下するなどの問題が生じていた。

従って、本発明の課題は、アコチアミド又はその塩を高濃度で含有し、溶出性だけでなく、保存安定性も良好で連続打錠可能な錠剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] そこで、本発明者は、前記課題を解決すべく種々検討した結果、（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒ

ドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む造粒物を得、これを圧縮成形することにより、素錠中に成分（Ａ）アコチアミド又はその塩を６５質量％以上９１質量％以下という高濃度含有する錠剤が得られ、当該錠剤は良好な溶出性に加えて、高湿度条件下に保存後でも溶出性が低下せず、かつ錠剤硬度も維持できることを見出し、本発明を完成した。また、前記造粒物及び錠剤の含水率を適切な範囲に調節することにより、得られる錠剤中における薬効成分の分布の均一性が高くなり、得られる錠剤の溶出性が良好であり、高湿度条件下に保存後の硬度低下が抑制されることを見出した。

[0010] すなわち、本発明は、次の［１］～［１８］を提供するものである。

［１］（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む造粒物を含有し、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有することを特徴とする錠剤。

［２］造粒物が、湿式造粒物である［１］記載の錠剤。

［３］成分（Ｂ）の含有量が、素錠中に２質量％以上１０質量％以下である［１］又は［２］記載の錠剤。

［４］成分（Ｃ）の含有量が、素錠中に５質量％以上２０質量％以下である［１］～［３］のいずれかに記載の錠剤。

［５］成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）の合計含有量が、素錠中に８質量％以上である［１］～［４］のいずれかに記載の錠剤。

［６］成分（Ｂ）の含有量が、素錠中に２質量％以上８質量％以下である［１］～［５］のいずれかに記載の錠剤。

［７］成分（Ｃ）の含有量が、素錠中に５質量％以上１５質量％以下である［１］～［６］のいずれかに記載の錠剤。

［８］成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）の合計含有量が、素錠中に８質量％以上２５質量％以下である［１］～［７］のいずれかに記載の錠剤。

［９］成分（Ｂ）の含有量が、素錠中に３質量％以上８質量％以下である［

１］～［８］のいずれかに記載の錠剤。

［１０］成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）の合計含有量が、素錠中に８質量％以上２２質量％以下である［１］～［９］のいずれかに記載の錠剤。

［１１］（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む湿式造粒物を圧縮成形する工程を有する、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有する錠剤の製造法。

［１２］（Ｄ）薬効成分、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤含む湿式造粒物乾燥末の含水率が４．０％以上１１．０％以下の造粒物を含有する錠剤。

［１３］前記湿式造粒物乾燥末の含水率が４．０％以上９．０％以下である、［１２］記載の錠剤。

［１４］錠剤の含水率が４．０％以上１３．０％以下である［１２］又は［１３］記載の錠剤。

［１５］錠剤の含水率が４．０％以上１１．０％以下である［１２］又は［１３］錠剤。

［１６］（Ｄ）薬効成分がアコチアミド又はその塩である［１２］～［１５］のいずれかに記載の錠剤。

［１７］成分（Ａ）及び成分（Ｂ）の錠剤中の保水量比が０．０７以上２．４以下である［１２］～［１６］のいずれかに記載の錠剤。

［１８］成分（Ａ）及び成分（Ｂ）の錠剤中の保水量比が０．１５以上２．０以下である［１２］～［１７］のいずれかに記載の錠剤。

発明の効果

[0011] 本発明のアコチアミド又はその塩を含有する錠剤は、アコチアミド又はその塩を素錠中に６５質量％以上９１質量％以下という高濃度含有するにも関わらず、アコチアミド又はその塩の良好な溶出性に加えて、高湿度条件下に

保存後でも溶出性が低下せず、かつ錠剤硬度も維持した錠剤である。従って、一錠当たりの総重量の低下が図れるとともに、１回投与量が増加した場合の服用性にも優れた錠剤としても有用である。

また、前記造粒物及び錠剤の含水率を適切な範囲に調節することにより、得られる錠剤中における薬効成分の分布の均一性が高くなり、得られる錠剤の溶出性が良好になり、高湿度条件下に保存後の硬度低下が抑制される。なお、本発明の錠剤は高い薬物含有率を有しているが、錠剤の圧縮成形に際してラミネーションやキャッピングなどの打錠障害が生じることなく、高速連続打錠工程においても安定しており工業的な生産効率を高めることができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]硫黄元素（アコチアミド塩酸塩）構成比率と色との関係を示す図である。

[図2]実施例２、実施例４、比較例２及び比較例８の錠剤中のアコチアミド塩酸塩の分布の均一性を示す図である。

[図3]比較例１０及び比較例１１の錠剤中のアコチアミド塩酸塩の分布の均一性を示す図である。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明のアコチアミド又はその塩含有錠剤は、素錠中のアコチアミド又はその塩の含有量が６５質量％以上９１質量％以下という高濃度である錠剤である。

本発明の一態様は、（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む造粒物を含有し、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有することを特徴とする錠剤である。

[0014] アコチアミド（ａｃｏｔｉａｍｉｄｅ）は、化学名Ｎ－［２－［Ｂｉｓ（１－ｍｅｔｈｙｌｅｔｈｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｅｔｈｙｌ］－２－［（２－ｈ

ｙｄｒｏｘｙ－４，５－ｄｉｍｅｔｈｏｘｙｂｅｎｚｏｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｔｈｉａｚｏｌｅ－４－ｃａｒｂｏｘａｍｉｄｅ、分子式$C_{21}H_{30}N_4O_5S$である。アコチアミドは消化管運動を顕著に亢進することにより消化管運動障害を改善することが知られており（特許文献１）、その塩酸塩水和物が機能性ディスペプシア治療薬として市販されている。より具体的には、アコチアミドを含有する機能性ディスペプシア治療薬の効能・効果は、機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感であり、その用法・用量は、成人にアコチアミド塩酸塩水和物として１回１００ｍｇを１日３回、食前に経口投与することとなっている。

[0015] アコチアミド又はその塩は、低活動膀胱モデルラットを用いた試験、及び低活動膀胱患者に対してα１受容体遮断薬との併用によるパイロット試験で、排尿障害に対して有効であることが報告されている（非特許文献２～５）。さらに、アコチアミド又はその塩について、消化管運動改善作用を示す用量を大きく上回る高用量の投与により、排尿筋収縮圧、尿流速度、尿道内圧について検討したところ、既存のコリン作動薬と異なり、機能性ディスペプシア治療のための用量よりも高用量で排尿時膀胱収縮圧及び排尿時最大収縮圧を上昇させ、その用量では尿道内圧に影響を及ぼさないことから、排尿障害改善剤として有用であることを見出している。アコチアミド又はその塩を排尿障害改善剤として使用する場合、アコチアミド又はその塩として、成人に対して１回２００ｍｇ～３００ｍｇを１日６００ｍｇ～９００ｍｇ経口投与されるように用いられることが好ましい（特願２０２３－０４０９２６）。

[0016] アコチアミドの塩としては、酸付加塩が挙げられ、具体的には、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機酸との酸付加塩、あるいは酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。このうち、アコチアミド塩酸塩がより好ましい。またアコチアミド又

はその塩の水和物等の各種の溶媒和物も含まれる。アコチアミド塩酸塩水和物がさらに好ましい。これらのアコチアミド又はその塩は、例えば前記特許文献１記載の方法によって製造することができる。

[0017] アコチアミド又はその塩は、錠剤の小型化による服用性の改善の観点、及び前記１回２００ｍｇ～３００ｍｇを１日６００ｍｇ～９００ｍｇ経口投与するような高用量錠剤の服用性の改善の観点から、本発明の錠剤の素錠中に６５質量％以上９１質量％以下含有するのが好ましく、６５質量％以上８８質量％以下含有するのがより好ましく、６５質量％以上７５質量％以下含有するのがさらに好ましい。アコチアミド又はその塩を、排尿障害改善剤として使用する場合には、１回投与量が多くなるので、特にこの含有量とするのが好ましい。

[0018] 本発明の錠剤は、（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む造粒物を含有する。すなわち、本発明の錠剤においては、造粒物中に、（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含むことが、良好な溶出性に加えて、高湿度条件下に保存後でも溶出性が低下せず、かつ錠剤硬度も維持する観点で好ましい。

[0019] （Ｂ）アルファ化デンプンは、コムギ、トウモロコシ、バレイショ、コメ、タピオカ等に由来するデンプンを水と常圧下又は加圧下で加熱することにより、デンプン粒をアルファ化（糊化）したものを乾燥したものである。

本発明における（Ｂ）アルファ化デンプンは、医薬品添加物規格２０１８に収載されている「アルファー化デンプン」、「部分アルファー化デンプン」及び一般的に医薬品及び食品へ添加できるアルファ化デンプンのいずれも含まれる。

アルファ化デンプンの市販品としては、ＰＣＳ　ＰＣ－１０（旭化成株式会社）、ＳＷＥＬＳＴＡＲ™ ＷＢ－１（旭化成株式会社）、ＳＷＥＬＳＴＡ

R™ ＰＤ－１（旭化成株式会社）、ＳＷＥＬＳＴＡＲ™ ＭＸ－１（旭化成株式会社）、コーンアルファーＷ（三和澱粉工業株式会社）、ワキシーアルファーＹ（三和澱粉工業株式会社）、タピオカアルファーＮＴＰ（三和澱粉工業株式会社）、Ｌｙｃａｔａｂ™ Ｃ（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ Ｆｒｅｒｅｓ）、Ｌｙｃａｔａｂ™ ＣＬＭ（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ Ｆｒｅｒｅｓ）、Ｌｙｃａｔａｂ™ ＣＴ（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ Ｆｒｅｒｅｓ）、Ｌｙｃａｔａｂ™ ＰＧＳ（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ Ｆｒｅｒｅｓ）、Ｓｔａｒｃｈ１５００™（Ｃｏｌｏｒｃｏｎ）、Ｓｔａｒｃｈ１５００™ ＬＭ（Ｃｏｌｏｒｃｏｎ）、Ｓｔａｒｃｈ１５００™ Ｇ（Ｃｏｌｏｒｃｏｎ）、Ｐｒｅｊｅｌ ＰＡ５ ＰＨ（ＤＦＥ Ｐｈａｒｍａ）、Ｎｕｔｒｏｆｅｌｉ™ ＳＴ２００（ＤＦＥ Ｐｈａｒｍａ）、Ｎｕｔｒｏｆｅｌｉ™ ＳＴ３００（ＤＦＥ Ｐｈａｒｍａ）などが挙げられる。

アルファ化デンプンの含有量は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、素錠中に２質量％以上１０質量％以下が好ましく、２質量％以上８質量％以下がより好ましく、３質量％以上８質量％以下がさらに好ましい。

[0020] （Ｂ）アルファ化デンプンとしては、冷水可溶分１．０％以上のアルファ化デンプンが好ましい。ここで、冷水可溶分とは、下記の測定方法で得られた値を定義したものである。

＜冷水可溶分（％）の測定方法＞

試料約１ｇ（W_{A0}）に２０±５℃の精製水９９ｇを加え、２時間攪拌して分散させ、得られた分散液４０ｍＬを５０ｍＬ遠沈管に移し、遠心分離した（約５０００Ｇ、１５分間）。この上澄液２０ｍＬを１１０℃で一定質量になるまで乾燥して冷水可溶分の乾燥質量W_A（ｇ）を求めた。また、試料約１ｇ（W_{B0}）を１１０℃で一定質量になるまで乾燥して試料の乾燥質量W_B（ｇ）を求めた。これらの値と下式により算出した値を冷水可溶分（％）とした。

[0021] [数1]

冷水可溶分（％）＝（ＷＡ／ＷＡ０×１００／２０）／（ＷＢ／ＷＢ０）×１００

[0022] 成分（Ｃ）は崩壊剤である。具体的には、低置換度ヒドロキシプロピルセ

ルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される１種又は２種が好ましい。

本発明に用いる崩壊剤は、溶出性の観点から、保水量が５００％以上であるのが好ましい。ここで、保水量とは、下記の測定方法で得られた値を定義したものである。

＜保水量の測定方法＞

５０ｍＬ遠沈管に入れた試料約１ｇ（W_0）に２０±５℃の精製水１５ｍＬを加えて、分散させた後、２００ｒｐｍで１０分間振とうした。さらに２０±５℃の精製水１５ｍＬを加え、２０分静置させた後、遠心分離した（約２０００Ｇ、１０分間）。上澄液を除いた後の残渣質量Ｗ（ｇ）と初期の試料質量W_0（ｇ）から下式により算出した値を保水量（％）とした。

[0023] [数2]

$$保水量（\%）＝（W－W0）／W×１００$$

[0024] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースのグルコース環にヒドロキシプロポキシ基を少量導入したセルロース誘導体であり、一般のヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が３であるのに対し、当該モル置換度が０．２～０．４であるものが好ましい。ここで、モル置換度は、１グルコースあたりのヒドロキシプロポキシ基で置換された水酸基の平均数である。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの市販品としては、Ｌ－ＨＰＣ™（信越化学工業株式会社）が挙げられる。複数の品種が市販されており、Ｌ－ＨＰＣ™の品種としては、ＬＨ－１１、ＬＨ－２１、ＬＨ－２２、ＬＨ－Ｂ１、ＬＨ－３１、ＬＨ－３２、ＮＢＤ－０２０、ＮＢＤ－０２１、ＮＢＤ－０２２が挙げられる。

[0025] デンプングリコール酸ナトリウムは、デンプンのカルボキシメチルエーテル又はその架橋物のナトリウム塩である。Ａ及びＢの中和度タイプがあり、エタノール（９９．５）／水混液（８：２）不溶物を乾燥したものはそれぞれ定量するとき、ナトリウム（Ｎａ：２２．９９）２．８％～４．２％及び

２．０％～３．４％を含む。

デンプングリコール酸ナトリウムの市販品としては、ＧＬＹＣＯＬＹＳ™（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ　Ｆｒｅｒｅｓ）、Ｐｒｉｍｏｊｅｌ™（ＤＦＥ　Ｐｈａｒｍａ）、ＥＸＰＬＯＴＡＢ™（ＪＲＳ　Ｐｈａｒｍａ）、ＥＸＰＬＯＴＡＢ™ＣＬＶ（ＪＲＳ　Ｐｈａｒｍａ）、ＥＸＰＬＯＴＡＢ™ＰＣＦ（ＪＲＳ　Ｐｈａｒｍａ）、ＥＸＰＬＯＴＡＢ™ＬｏｗｐＨ（ＪＲＳ　Ｐｈａｒｍａ）などが挙げられる。

[0026] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤の含有量は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、素錠中に５質量％以上２０質量％以下が好ましく、５質量％以上１５質量％以下がより好ましい。

[0027] 成分（Ａ）（アコチアミド又はその塩）１００質量部に対する（Ｂ）アルファ化デンプンの含有質量部は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、２質量部以上１５質量部以下が好ましく、２質量部以上１１質量部以下がより好ましく、３質量部以上１１質量部以下がさらに好ましい。

成分（Ａ）（アコチアミド又はその塩）１００質量部に対する（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤の含有質量部は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、５質量部以上３０質量部以下が好ましく、５質量部以上２０質量部以下がより好ましい。

素錠中の成分（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤の合計含有量は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、８質量％以上が好ましく、８質量％以上２５質量％以下がより好ましく、８質量％以上２２質量％以下がさらに好ましい。

（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤と（Ｂ）アルファ化デンプンの含有質量比（Ｃ／Ｂ）は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、１以上６以下が好ましく

、１以上３以下がより好ましい。

[0028] 前記成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）を含む造粒物の平均粒径Ｄ５０は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、９０μｍ以上７００μｍ以下が好ましく、１２０μｍ以上５００μｍ以下が好ましい。

[0029] 前記造粒物には、前記成分（Ａ）、（Ｂ）及び（Ｃ）以外に通常錠剤の製造に用いられる賦形剤を配合することができる。そのような賦形剤としては、結晶セルロース、乳糖、粉末セルロース、マンニトール、白糖、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等が挙げられる。これら賦形剤のうち、結晶セルロース、乳糖、粉末セルロースがより好ましい。

前記造粒物中のこれら賦形剤の含有量は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、２５質量％以下であるのが好ましく、錠剤の小型化の観点から、１１質量％以下であるのがより好ましく、８質量％以下であるのがさらに好ましい。

[0030] 本発明の別の一形態は、（Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む造粒物を圧縮成形する工程を有する、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有する錠剤の製造法である。

ここで、造粒物は、溶出性と錠剤の安定性及び製造性の観点から、湿式造粒物であるのが好ましい。

[0031] 前記造粒物は、前記成分（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）及び必要に応じて賦形剤を混合し、通常の造粒法、好ましくは湿式造粒法により製造することができる。

湿式造粒法としては、撹拌造粒法、流動層造粒法、転動流動層造粒法などが挙げられる。

具体的には、前記成分（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）及び必要に応じて賦形剤を混合し、水又は水／エタノール混液を加えて前記造粒装置で造粒した後、乾燥し、整粒すればよい。もしくは、前記成分（Ａ）、（Ｃ）及び必要に応じ

て賦形剤を混合し、（Ｂ）を分散させた水又は水／エタノール混液を加えて前記造粒装置で造粒した後、乾燥し、整粒すればよい。なお、造粒時の液添加量は、撹拌造粒の場合、造粒の仕込み量に対して２５～６０質量％が好ましく、流動層造粒及び転動流動層造粒の場合、造粒の仕込み量に対して２５～１００質量％が好ましい。

[0032] 得られた造粒物に、必要に応じて、滑沢剤、流動化剤、賦形剤などを添加して、圧縮成形することにより、本発明の錠剤を得ることができる。

賦形剤としては、前記のものを用いることができる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、カルナウバロウ、マクロゴール類などを用いることができる。このうち、ステアリン酸マグネシウム及びフマル酸ステアリルナトリウムがより好ましい。

流動化剤としては、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸，メタケイ酸アルミン酸マグネシウム，合成ケイ酸アルミニウム，タルクなどを用いることができる。このうち、軽質無水ケイ酸がより好ましい。

これらの滑沢剤、流動化剤、賦形剤などの添加量は、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有するので、少量とすることが望ましい。

また、本発明の錠剤は、このようにして得られた素錠でもよいが、素錠にフィルムコートを施してもよい。

[0033] また、本発明者は、前記造粒物及び錠剤の含水率を４．０％以上１１．０％以下に調節することにより、得られる錠剤中における薬効成分の分布の均一性が高くなり、得られる錠剤の溶出性が良好であり、高湿度条件下に保存後の硬度低下が抑制されることを見出した。

すなわち、本発明の別の一態様は、（Ｄ）薬効成分、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む湿式造粒物乾燥末の含水率が４．０％以上１１．０％以下の造粒物を含有する錠剤である。

[0034] ここで、（Ｄ）薬効成分としては、（Ａ）アコチアミド又はその塩が好ましいが、これに限定されるものではない。

前記湿式造粒物乾燥末の含水率は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、４．０％以上１１．０％以下が好ましく、４．０％以上９．０％以下がより好ましい。ここで、含水率の測定法としては、乾燥減量法、カールフィッシャー滴定法及び近赤外線分析法が挙げられる。

[0035] 得られる本発明の錠剤の含水率は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、４．０％以上１３．０％以下が好ましく、４．０％以上１１．０％以下がより好ましい。ここで、含水率の測定法としては、乾燥減量法、カールフィッシャー滴定法及び近赤外線分析法が挙げられる。

また、成分（Ａ）及び成分（Ｂ）の錠剤中の保水量比は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、０．０７以上２．４以下であるのが好ましく、０．１５以上２．０以下であるのがより好ましい。

[0036] 得られる本発明の錠剤内の（Ｄ）薬効成分の分布は、溶出性と錠剤の安定性の観点から、成分（Ｄ）が局在していないこと、すなわち成分（Ｄ）、成分（Ｂ）アルファ化デンプン並びに成分（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤が錠剤内に均一に分布することが好ましい。錠剤内の成分の分布を評価する方法としては、エネルギー分散型Ｘ線分光法（ＥＤＳ）、オージェ電子分光法（ＡＥＳ）、レーザー誘起ブレークダウン分光法（ＬＩＢＳ）、Ｘ線光電子分光法（ＸＰＳ）又は蛍光Ｘ線分析法による錠剤表面及び／又は錠剤断面の元素分析、飛行時間型二次イオン質量分析法（ＴＯＦ-ＳＩＭＳ）又は顕微ラマン分光光度法による錠剤表面及び／又は錠剤断面の成分マッピング分析が挙げられる。

本態様の錠剤における成分（Ｂ）、成分（Ｃ）の好ましい例、含有量、成分（Ｄ）の含有量などは、前記の錠剤の場合と同様である。

[0037] 本発明の錠剤は、（Ａ）アコチアミド又はその塩の含有率が高いにもかかわらず、成分（Ａ）の溶出性が良好であり、さらに保存安定性、特に高湿度

条件下に保存後でも溶出性が低下せず、かつ錠剤硬度も維持されるので、成分（Ａ）１００ｍｇ含有錠の更なる小型化が図れるとともに、１錠中の成分（Ａ）の含有量が高くなった場合でも小型化でき、服用性を改善することができる。

実施例

[0038] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0039] （使用原料）

本発明の実施例で使用したアコチアミド塩酸塩水和物は、ゼリア新薬工業株式会社にて粉砕機で粉砕したものであり、保水量（％）は５９である。

実施例で用いた（Ｂ）アルファ化デンプンは表１の通りである。

[0040] [表1]

	冷水可溶分（％）	保水量（％）
アルファ化デンプンＡ	６０．６	１４９９
アルファ化デンプンＢ	１４．４	３１８
アルファ化デンプンＣ	７．３	５３８
アルファ化デンプンＤ	１．１	５１７
アルファ化デンプンＥ	４５．７	１１５０

[0041] 実施例で用いた低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは表２の通りである。

[0042] [表2]

	保水量（％）
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ	８５４
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＢ	８１２
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＣ	７８９
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＤ	７２９
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＥ	６１４

[0043] 実施例で用いたデンプングリコール酸ナトリウムは表３の通りである。

[0044]

[表3]

	保水量（%）
デンプングリコール酸ナトリムA	１６２５
デンプングリコール酸ナトリムB	１４９９

[0045]（造粒装置）

表に記載の撹拌造粒装置、流動層造粒装置又は転動流動層造粒装置。

（打錠条件）

実施例に記載の打錠圧。

[0046]（含水率の測定）

日本薬局方記載の乾燥減量試験法により８０℃２０分間の条件で測定した。

[0047]（錠剤の硬度測定）

硬度計、ＰＨＡＲＭＡ　ＴＥＳＴ社製、ＰＴＢ－５０２により測定した。

[0048]（溶出率の測定）

日本薬局方に定められている溶出試験法のパドル法（試験液：水又は溶出試験第２液、パドル回転数：５０ｒｐｍ）にて溶出試験を行い、試験開始から１５分時点の溶出率（%）を算出した。

[0049]（錠剤の保存条件）

温湿度４０℃／７５％ＲＨに設定した恒温恒湿試験室内にて開放条件下で錠剤を１週間又は２週間保存した。

[0050]（錠剤内のアコチアミド塩酸塩水和物の均一性の評価）

レーザー元素分析ヘッドを装着したマイクロスコープを使用し、レーザー誘起ブレークダウン分光法により錠剤表面の元素分析を実施した。測定範囲は錠剤天面の中央部分７２０μｍ×４５０μｍとし、測定ポイントは３０μｍ間隔で合計４００ポイントとした。酸素、炭素、水素、硫黄及び珪素を検出元素として設定して元素分析を実施し、これらの元素の構成比率を算出した。得られた測定結果より、図１に示す色で硫黄元素の構成比率に応じたマッピングを作成した。

[0051] （評価）

錠剤のｉｎｉｔｉａｌ硬度は、１２０Ｎ以上を◎、１２０Ｎ未満を×とした。

有効成分の溶出率は、溶出試験開始後１５分時点の溶出率８５％以上を◎、８５％未満を×とした。

保管後の硬度低下率は、３０％以下を◎、３０超５０％未満を○、５０％超を×とした。

保管後の溶出率は、８５％以上を◎、８５％未満を×とした。

錠剤内のアコチアミド塩酸塩水和物の均一性は、測定４００ポイントのうち、硫黄元素構成比率６０％以上が５ポイント未満を◎、硫黄元素構成比率６０％以上が５ポイント以上１０ポイント未満を○、硫黄元素構成比率６０％以上が１０ポイント以上を×とした。

[0052] 実施例１

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、アルファ化デンプンＡ（５．０質量%）、乳糖水和物（６．０質量%）、結晶セルロース（２．０%質量）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して３３．５質量%の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、スクリーン径１．９０５ｍｍの整粒機で整粒した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１０．７ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0053] 実施例２

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して５７．４質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に

、軽質無水ケイ酸（０．５質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量％）を加えて混合した後、打錠圧１５．１ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0054] 実施例３

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量％）、結晶セルロース（８．０質量％）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量％）を混合し、造粒成分に対して３１．３質量％の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量％）を分散させた結合液を添加しながら流動層造粒機内で造粒、乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量％）を加えて混合した後、打錠圧１１．２ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇ錠剤を製造した。

[0055] 実施例４

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．４質量％）、結晶セルロース（８．０質量％）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．１質量％）を混合し、造粒成分に対して４５．９質量％の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量％）を分散させた結合液を添加しながら転動流動層造粒機内で造粒、乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、ステアリン酸マグネシウム（１．５質量％）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮ並びに１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む３９８ｍｇの錠剤を製造した。

[0056] 実施例５

アコチアミド塩酸塩水和物（６６．７質量％）、アルファ化デンプンＡ（５．０質量％）、乳糖水和物（４．３質量％）、結晶セルロース（２．０質量％）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（２０．０質量％）を混合し、造粒成分に対して４９．０質量％の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、スクリーン径１．９０５ｍｍの整粒機で整

粒した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１０．９ｋＮで直径１１ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0057] 実施例６

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（１１．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（２．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0058] 実施例７

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（２．０質量%）、粉末セルロース（３．５質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４５．８質量%の水にアルファ化デンプンＢ（７．５質量%）を分散させた結合液を添加しながら転動流動層造粒機内で造粒、乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１０．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0059] 実施例８

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（３．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（１

０．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0060] 実施例９

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＣ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0061] 実施例１０

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＤ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0062] 実施例１１

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０

質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースC（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．１ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0063] 実施例１２

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースD（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．１ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0064] 実施例１３

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースE（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0065] 実施例１４

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、保水量１６２５%のデンプングリコール酸ナトリウム（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して５７．４質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．１ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0066] 実施例１５

アコチアミド塩酸塩水和物（８５．７質量%）、結晶セルロース（４．１質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（５．１質量%）を混合し、造粒成分に対して３６．４質量%の水にアルファ化デンプンＢ（３．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む３５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0067] 実施例１６

アコチアミド塩酸塩水和物（９０．９質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（５．２質量%）を混合し、造粒成分に対して３８．３質量%の水にアルファ化デンプンＢ（２．９質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、ステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む３３０ｍｇの錠剤を

製造した。

[0068] 実施例１７

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（１３．０質量%）、デンプングリコール酸ナトリウムＢ（５．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0069] 実施例１８

アコチアミド塩酸塩水和物（６６．７質量%）、結晶セルロース（６．３質量%）、デンプングリコール酸ナトリウムＡ（２０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して６１．２質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧７．２ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0070] 実施例１９

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して９６．９質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら流動層造粒機内で造粒、乾燥した後、スクリーン径１．４ｍｍの整粒機で整粒した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５

質量%）を加えて混合した後、高速回転式打錠機にて打錠圧９．４ｋＮで長径１３．０ｍｍ、短径６．９ｍｍの錠剤に圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0071] 実施例２０

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４５．９質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら転動流動層造粒機内で造粒、乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。造粒物の粒度Ｄ５０は２７８．７μｍ、乾燥終点水分値は６．９１%であった。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧９．６ｋＮで直径１０．５ｍｍに錠剤に圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。この錠剤にヒプロメロース、酸化チタン及び精製水からなるコーティング液をスプレーしてフィルムコーティング錠とした。この錠剤のＩｎｉｔｉａｌの硬度及び溶出率%は２４１．８Ｎ及び８８．２%であった。この錠剤の６箇月経時保管後の硬度低下率及び溶出率は１２．７%及び８８．７%であった。

[0072] 実施例２１

アコチアミド塩酸塩水和物（６６．７質量%）、結晶セルロース（６．３質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１５．０質量%）、デンプングリコール酸ナトリウムＡ（５．０質量%）を混合し、造粒成分に対して５１．０質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧６．６ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0073] 実施例２２

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（１２．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０.０質量%）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量%の水にアルファ化デンプンＢ（１．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧６．７ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0074] 実施例２３

アコチアミド塩酸塩水和物（６６．７質量%）、結晶セルロース（６．３質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１７．０質量%）、アルファ化デンプンＥ（８．０質量%）を混合し、造粒成分に対して３４．０質量%の水を添加しながら攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧６．７ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0075] 実施例２４

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０.０質量%）を混合し、造粒成分に対して９６．９質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加しながら転動流動層造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、スクリーン径１．９０５ｍｍの整粒機で整粒した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１０．９ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを

含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0076] 比較例１

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量％）、結晶セルロース（２３．０質量％）を混合し、造粒成分に対して２８．７質量％の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量％）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0077] 比較例２

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量％）、結晶セルロース（１８．０質量％）を混合し、造粒成分に対して２８．７質量％の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量％）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量％）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0078] 比較例３

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量％）、結晶セルロース（８．０質量％）、保水量６７０％のクロスポピドン（１０．０質量％）を混合し、造粒成分に対して４５．９質量％の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量％）を分散させた結合液を添加しながら転動流動層造粒機内で造粒、乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量％）を加えて混合した後、打錠圧１０．６ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0079] 比較例４

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（８．０質量%）、保水量２１５%のカルメロース（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して３１．９質量%の水にアルファ化デンプンＢ（５．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0080] 比較例５

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（１３．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４７．８質量%の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0081] 比較例６

アコチアミド塩酸塩水和物（６６．７質量%）、ヒプロメロース（５．０質量%）、乳糖水和物（４．３質量%）、結晶セルロース（２．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（２０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して３４．０質量%の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．８ｋＮで直径１１．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0082] 比較例７

アコチアミド塩酸塩水和物（６６．７質量%）、ヒドロキシプロピルセルロース（５．０質量%）、乳糖水和物（４．３質量%）、結晶セルロース（２．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（２０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して３４．０質量%の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１０．６ｋＮで直径１１．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0083] 比較例８

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）、結晶セルロース（１３．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（１０．０質量%）を混合し、造粒成分に対して４７．８質量%の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（１．０質量%）及びステアリン酸マグネシウム（１．０質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0084] 比較例９

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量%）に、造粒成分に対して２９．４質量%の２５%エタノールにアルファ化デンプンＢ（１０．０質量%）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を５０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に結晶セルロース（８．５質量%）、保水量３１２%のクロスポピドン（５．０質量%）、ステアリン酸マグネシウム（１．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１４．８ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0085] 比較例１０

アコチアミド塩酸塩水和物（８４．９質量％）に、造粒成分に対して２０．３質量％の水にアルファ化デンプンＢ（４．３質量％）を分散させた結合液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（８．７質量％）、ステアリン酸マグネシウム（２．０質量％）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物２９３ｍｇを含む３４５ｍｇの錠剤を製造した。

[0086] 比較例１１

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．６質量％）、ヒドロキシプロピルセルロース（２．７質量％）を混合し、造粒成分に対して６．８質量％の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物にアルファ化デンプンＤ（８．０質量％）、結晶セルロース（９．３質量％）、コーンスターチ（２．７質量％）、軽質無水ケイ酸（１．３質量％）、ステアリン酸マグネシウム（０．５質量％）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物２８５ｍｇを含む３７７ｍｇの錠剤を製造した。

[0087] 比較例１２

アコチアミド塩酸塩水和物（７６．４質量％）、アルファ化デンプンＢ（１３．４質量％）、メチルセルロース（２．３質量％）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＢ（６．９質量％）、ステアリン酸マグネシウム（０．９質量％）を混合し、アコチアミド塩酸塩水和物３３０ｍｇを含む４３２ｍｇ、直径１０．５ｍｍの錠剤の製造を試みたが、打錠用粉末の流動性が悪く、製造出来なかった。

[0088] 比較例１３

アコチアミド塩酸塩水和物（質量５８．０％）、硫酸カルシウム（質量１８．０％）を混合し、造粒成分に対して２０．６質量％の４０％エタノール

を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を４５℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、アルファ化デンプンＢ（１５．０質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（８．８質量%）及びステアリン酸マグネシウム（０．２質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物２００ｍｇを含む３４４．７ｍｇの錠剤を製造した。

[0089] 比較例１４

アコチアミド塩酸塩水和物（質量７５．０%）、硫酸カルシウム（質量１０．０%）を混合し、造粒成分に対して１９．６質量%の４０%エタノールを添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を４５℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、アルファ化デンプンＢ（５．７質量%）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（８．８質量%）及びステアリン酸マグネシウム（０．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１５．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0090] 比較例１５

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．６質量%）、ヒドロキシプロピルセルロース（２．７質量%）を混合し、造粒成分に対して１６．９質量%の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物にアルファ化デンプンＤ（８．０質量%）、結晶セルロース（９．３質量%）、コーンスターチ（２．７質量%）、軽質無水ケイ酸（１．３質量%）、ステアリン酸マグネシウム（０．５質量%）を加えて混合した後、打錠圧１１．０ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３０２ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0091] 比較例１６

アコチアミド塩酸塩水和物（８４．９質量%）に、造粒成分に対して２８．４質量%の水にアルファ化デンプンＢ（４．３質量%）を分散させた結合

液を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースＡ（８．７質量％）、ステアリン酸マグネシウム（２．０質量％）を加えて混合した後、打錠圧１４．６ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３４０ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0092] 比較例１７

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量％）、結晶セルロース（１３．０質量％）、デンプングリコール酸ナトリウムＡ（１０．０質量％）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量％の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量％）を加えて混合した後、打錠圧１０．４ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0093] 比較例１８

アコチアミド塩酸塩水和物（７５．０質量％）、ヒプロメロース（５．０質量％）、結晶セルロース（８．０質量％）、デンプングリコール酸ナトリウムＡ（１０．０質量％）を混合し、造粒成分に対して４４．６質量％の水を添加して攪拌造粒した。続いて造粒物を８０℃で乾燥した後、目開き８５０μｍの篩で篩過した。得られた造粒物に、軽質無水ケイ酸（０．５質量％）及びステアリン酸マグネシウム（１．５質量％）を加えて混合した後、打錠圧１４．６ｋＮで直径１０．５ｍｍに圧縮成形し、アコチアミド塩酸塩水和物３００ｍｇを含む４００ｍｇの錠剤を製造した。

[0094] 得られた造粒物の結果を、表４～表７に示す。

温湿度４０℃／７５％ＲＨに設定した恒温恒湿試験室内にて開放条件下で２週間保存した錠剤の結果を表４～表５に示す。

また、同条件下で１週間保存した錠剤の評価結果を表６～表７に示す。

実施例１～２４にて得られた錠剤中のアコチアミド塩酸塩水和物とアルファ化デンプンの保水量の比率を表８に示す。

１３０ｋｇスケールにて造粒し、高速回転式打錠機にて、回転盤の回転数３０ｒｐｍ、４０ｒｐｍ、５０ｒｐｍの条件にて打錠し得られた錠剤の外観検査結果、打錠圧偏差（％）及び質量変動係数（％）を表９に示す。

[0095]

[表4]

	造粒物		錠剤（Initial）				錠剤（２週間経時保管後）			
	粒度Ｄ５０	乾燥終点水分値	硬度	評価	溶出率	評価	硬度低下率	評価	溶出率	評価
	（μｍ）	（％）	（Ｎ）		（％）		（％）		（％）	
実施例１	２１６．５	６．５４	２０６．４	◎	９９．４	◎	１８	◎	８７．４	◎
実施例２	４３５．１	６．８７	１７８．３	◎	９１．８	◎	７	◎	９１．３	◎
実施例３	１４３．７*	６．８７*	２２８．８	◎	９８．７	◎	２７	◎	９４．８	◎
実施例４	２７８．８	５．８３	２０８．０	◎	８８．３	◎	３０	◎	８９．４	◎
実施例５	１５８．５	５．５７	２０９．９	◎	１０２．９	◎	３９	○	９４．１	◎
実施例６	１６５．７	６．３８	１８１．２	◎	９６．３	◎	４４	○	９７．６	◎
実施例７	１９９．９	６．６５	２０７．９	◎	９５．９	◎	２４	◎	９５．５	◎
実施例８	２７４．８	５．８２	１９２．９	◎	９７．７	◎	４４	○	９８．１	◎
実施例１７	１１８．２	８．２８	１８１．３	◎	８７．２	◎	２６	◎	８７．７	◎
比較例１	２３３．４	５．５６	２００．３	◎	３８．０	×	４７	○	３７．７	×
比較例２	２０８．８	４．３９	１８４．３	◎	６１．８	×	７３	×	５３．２	×
比較例３	１０７．９	６．７７	２０４．９	◎	９３．７	◎	５６	×	９４．２	◎
比較例６	ＮＴ	３．８６	２０８．８	◎	４６．８	×	５７	×	５２．１	×
比較例７	ＮＴ	６．０８	１７５．５	◎	３６．７	×	ＮＴ		ＮＴ	
比較例８	１０９．７	１．２６	１６５．６	◎	９７．２	◎	７２	×	９４．２	◎

*：２ロットの平均値を記載している。

[0096]

[表5]

	造粒物		錠剤（Initial）			錠剤（２週間経時保管後）			
	粒度Ｄ５０	乾燥終点水分値	硬度	評価	溶出率	評価	硬度低下率	評価	溶出率	評価
	（μm）	（%）	（N）		（%）		（%）		（%）	
比較例９	１５０．２	３．４３	１８４．６	◎	１０１．６	◎	８９	×	１００．７	◎
比較例１０	３０３．２	２．７４	５５．５	×	１０３．６	◎	７８	×	９９．５	◎
比較例１１	８９．３	１．７６	１７３．６	◎	９０．８	◎	７９	×	９０．１	◎
比較例１２			打錠不可		ＮＴ		ＮＴ		ＮＴ	
比較例１５	３７６．１	５．２０	１３４．２	◎	８９．５	◎	５５	×	９０．７	◎
比較例１６	４１７．４	４．３５	１５５	◎	９９．２	◎	７５	×	９６．９	◎
比較例１７	９４．０	５．２０	１４６．１	◎	８０．２	×	３５	○	８１．２	×
比較例１８	４１７．１	６．６６	２３５．０	◎	８４．４	×	２９	◎	７８．７	×

[0097]

[表6]

	造粒物		錠剤（Initial）				錠剤（１週間経時保管後）			
	粒度Ｄ５０	乾燥終点水分値	硬度	評価	溶出率	評価	硬度低下率	評価	溶出率	評価
	（μm）	（%）	（N）		（%）		（%）		（%）	
実施例９	２６５．７	７．３９	１９６．２	◎	９６．０	◎	４８	○	９４．２	◎
実施例１０	１９６．５	６．９８	２０７．２	◎	９５．６	◎	１８	◎	９４．８	◎
実施例１１	３１９．９	７．５８	１８４．０	◎	９２．３	◎	１４	◎	９１．８	◎
実施例１２	４４０．６	６．４２	２０１．８	◎	９０．６	◎	２９	◎	８７．６	◎
実施例１３	２７９．９	６．４９	２０６．１	◎	９６．１	◎	３２	○	９２．９	◎
実施例１４	４１０．９	７．５９	１７２．６	◎	８９．６	◎	６	◎	８７．５	◎
実施例１５	３３７．７	７．１４	１７８．５	◎	８８．３	◎	１７	◎	９６．２	◎
実施例１６	４３８．３	６．９６	１６９．４	◎	８６．０	◎	１８	◎	９１．７	◎
実施例１８	３１２．２	８．４４	１２９．４	◎	９８．２*	◎	４５	◎	９４．５*	◎
実施例１９	１８１．２	６．３６	２０９．７	◎	ＮＴ	／	ＮＴ	／	ＮＴ	／
実施例２１	１４９．９	８．７５	１３７．３	◎	９１．２	◎	２７	◎	８９．０	◎

*：溶出試験第２液の結果を示している

[0098]

[表7]

	造粒物		錠剤（Initial）				錠剤（１週間経時保管後）			
	粒度Ｄ５０	乾燥終点水分値	硬度	評価	溶出率	評価	硬度低下率	評価	溶出率	評価
	（μｍ）	（％）	（Ｎ）		（％）		（％）		（％）	
実施例２２	１４１．２	５．５９	１２５．３	◎	９０．６	◎	４６	○	８８．３	◎
実施例２３	３２５．４	６．４１	１２９．０	◎	８９．０	◎	４６	○	８４．８	◎
実施例２４	６５１．５	６．８５	１８０．１	◎	８７．６	◎	３６	○	９０．６	◎
比較例４	３０６．１	６．８７	１６６．３	◎	６２．８	×	２９	◎	７１．６	×
比較例５	１１８．８	４．７１	１９４．９	◎	９３．０	◎	６２	×	９１．０	◎
比較例１３	３２５．７	５．７３	９０．０	×	６９．０	×	４１	○	５７．７	×
比較例１４	２５５．２	６．０５	１６２．２	◎	８５．９	◎	４１	○	７４．２	×

[0099] 保水量比は、（アルファ化デンプンの保水量／１００×処方中のアルファ化デンプンの質量（％）／（アコチアミド又はその塩の保水量／１００×処

方中のアコチアミド又はその塩の質量（%）にて求めた。

[0100] [表8]

	保水量比		保水量比
実施例1	1．69	実施例16	0．17
実施例2	0．36	実施例17	0．36
実施例3	0．36	実施例18	0．40
実施例4	0．36	実施例19	0．36
実施例5	1．90	実施例20	0．36
実施例6	0．14	実施例21	0．40
実施例7	0．54	実施例22	0．07
実施例8	0．72	実施例23	2．34
実施例9	0．60	実施例24	0．36
実施例10	0．58		
実施例11	0．36		
実施例12	0．36		
実施例13	0．36		
実施例14	0．36		
実施例15	0．19		

[0101] [表9]

回転盤回転数	打錠圧偏差（%）	錠剤質量変動係数（%）
30rpm	1．72	0．28
40rpm	1．29	0．25
50rpm	1．61	0．20

[0102] 比較例12の結果より、高含量のアコチアミド塩酸塩水和物を含有する場合、造粒工程を行わずに錠剤を圧縮成形することは、製造性の観点から困難である。

[0103] 比較例1及び比較例2の結果より、造粒物に（C）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はデンプングリコール酸ナトリウムを含まない場合、溶出性が悪いことが問題であることがわかる。

比較例5の結果より、造粒物に成分（B）アルファ化デンプンを含まない

場合、高湿度条件下に保存後の硬度低下が問題であることがわかる。

比較例９及び比較例１０の結果より、成分（Ａ）アコチアミド塩酸塩と成分（Ｂ）を含む造粒物に崩壊剤を添加した場合、高湿度条件下に保存後の硬度低下が問題であることがわかる。

それに対し、実施例１～１６の結果より、成分（Ａ）、成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）を含む造粒物を含有した場合、溶出性が良好であり、かつ高湿度条件下に保存後の硬度低下が低く抑えられ、本発明の効果が得られることがわかる。

[0104] 実施例１、比較例６、比較例７、比較例１３及び比較例１４の結果より、錠剤の溶出性の観点から、造粒物に添加する結合剤は成分（Ｂ）アルファ化デンプンが適していることを確認した。

実施例２、実施例９及び実施例１０の結果より、冷水可溶分の値が異なる成分（Ｂ）であっても、本発明の効果を発揮することを確認した。

[0105] 実施例２、実施例１４、比較例３及び比較例４の結果より、溶出性及び錠剤の安定性の観点から、造粒物に添加する崩壊剤は成分（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はデンプングリコール酸ナトリウムが適していることを確認した。

実施例２、実施例１１～実施例１４の結果から、前記崩壊剤の保水量は５００％以上であれば、本発明の効果を発揮することを確認した。

[0106] 実施例１６の結果より、アコチアミド塩酸塩水和物含量９０．９％においても、本発明の効果が得られることを確認した。

[0107] 実施例２、実施例６、実施例７、実施例８及び実施例１５の結果より、成分（Ｂ）アルファ化デンプン含量が少なくなる又は多くなると高湿度条件下に保存後の硬度低下が高くなる傾向があり、錠剤の安定性に対して最適な成分（Ｂ）含量の範囲が存在することを確認した。

[0108] 実施例２、実施例５、実施例１４及び実施例１５の結果より、成分（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はデンプングリコール酸ナトリウム含量が少なくなる又は多くなると高湿度条件下に保存後の硬度低下が高く

なる傾向があり、錠剤の安定性に対して最適な成分（Ｃ）含量の範囲が存在することを確認した。

[0109] 実施例２、実施例５、実施例６、実施例１４及び実施例１５の結果より、成分（Ｂ）アルファ化デンプンと成分（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はデンプングリコール酸ナトリウムとの合計含有量が多くなると高湿度条件下の保存後の錠剤硬度低下が高くなる傾向があり、溶出性及び錠剤の安定性に対して最適な範囲が存在することを確認した。

[0110] 錠剤内のアコチアミド塩酸塩水和物の均一性の評価結果を、図２～図３に示す。

図２～図３の結果より、比較例２、比較例８、比較例１１及び比較例１２は、硫黄元素の構成比率が６０％以上のポイントが多く点在していた。これは、錠剤内において、硫黄元素を有するアコチアミド塩酸塩水和物が局在していることを示す。それに対し、実施例２及び実施例４は、硫黄元素の構成比率が６０％以上のポイントがほとんどなく、錠剤内において、アコチアミド塩酸塩水和物が均一に存在していることを示す。

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む造粒物を含有し、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有することを特徴とする錠剤。

[請求項2] 造粒物が、湿式造粒物である請求項１記載の錠剤。

[請求項3] 成分（Ｂ）の含有量が、素錠中に２質量％以上１０質量％以下である請求項１又は２記載の錠剤。

[請求項4] 成分（Ｃ）の含有量が、素錠中に５質量％以上２０質量％以下である請求項１～３のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項5] 成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）の合計含有量が、素錠中に８質量％以上である請求項１～４のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項6] 成分（Ｂ）の含有量が、素錠中に２質量％以上８質量％以下である請求項１～５のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項7] 成分（Ｃ）の含有量が、素錠中に５質量％以上１５質量％以下である請求項１～６のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項8] 成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）の合計含有量が、素錠中に８質量％以上２５質量％以下である請求項１～７のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項9] 成分（Ｂ）の含有量が、素錠中に３質量％以上８質量％以下である請求項１～８のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項10] 成分（Ｂ）及び成分（Ｃ）の合計含有量が、素錠中に８質量％以上２２質量％以下である請求項１～９のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項11] （Ａ）アコチアミド又はその塩、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤を含む湿式造粒物を圧縮成形する工程を有する、素錠中に成分（Ａ）を６５質量％以上９１質量％以下含有する錠剤の製造法。

[請求項12] （Ｄ）薬効成分、（Ｂ）アルファ化デンプン並びに（Ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びデンプングリコール酸ナトリウムから選択される崩壊剤含む湿式造粒物乾燥末の含水率が４．０％以上１１．０％以下の造粒物を含有する錠剤。

[請求項13] 前記湿式造粒物乾燥末の含水率が４．０％以上９．０％以下である、請求項１２記載の錠剤。

[請求項14] 錠剤の含水率が４．０％以上１３．０％以下である請求項１２又は１３記載の錠剤。

[請求項15] 錠剤の含水率が４．０％以上１１．０％以下である請求項１２～１４のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項16] （Ｄ）薬効成分がアコチアミド又はその塩である請求項１２～１５のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項17] 成分（Ａ）及び成分（Ｂ）の錠剤中の保水量比が０．０７以上２．４以下である請求項１２～１６のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項18] 成分（Ａ）及び成分（Ｂ）の錠剤中の保水量比が０．１５以上２．０以下である請求項１２～１７のいずれか１項に記載の錠剤。