

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年5月19日(2022.5.19)

【国際公開番号】WO2020/246120

【出願番号】特願2021-524680(P2021-524680)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/167(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 K 9/20(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 47/36(2006.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2006.01)

A 6 1 K 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/46(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 31/167

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/26

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和2年11月30日(2020.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

80～350 μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと、高成形性の結晶セルロースと、崩壊剤とを含む口腔内崩壊錠であって、前記アセトアミノフェンの1錠中含有率は75質量%以上及び1錠中含有量は190mg以上であり、錠剤硬度50N以上を有する口腔内崩壊錠。

40

【請求項2】

口腔内崩壊錠に、人工唾液水溶液を、送液速度6mL/分、滴下高さ80mm、及び荷重10gの条件にて、滴下して測定される崩壊時間が30秒以内である、請求項1に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項3】

空隙率が20%未満である、請求項1又は2に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項4】

錠剤の気孔率が25%未満である、請求項1～3の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。

50

【請求項 5】

甘味剤及び / 又は香料をさらに含む、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 6】

前記結晶セルロースを 1 錠中 8 . 5 質量 % より多く含む、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 7】

前記結晶セルロースが、0 . 1 0 ~ 0 . 1 5 g / c m ³ の範囲のかさ密度を有する、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に口腔内崩壊錠。

【請求項 8】

前記崩壊剤が、部分アルファ化デンプン、クロスボイドン、クロスカルメロースナトリウム、及びデンプングリコール酸ナトリウムからなる群から選択される何れかである、請求項 1 ~ 7 の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。

10

【請求項 9】

前記甘味剤が、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、アセスルファムカリウム及びスクラロースからなる群から選択される何れかである、請求項 5 ~ 8 の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 10】

前記香料が粉体香料であり、グレープフルーツフレーバー、メントールフレーバー、メントールパウダー、ペパーミントパウダー、グレープフルーツエキスパウダー、レモンパウダー、アップルパウダー、ストロベリーパウダー及び巨峰パウダーからなる群から選択される何れかである、請求項 5 ~ 9 の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。

20

【請求項 11】

8 0 ~ 3 5 0 μ m の範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと高成形性の結晶セルロースと崩壊剤とを混合して粉体混合物を得る工程、及び前記粉体混合物を直接打錠して錠剤を得る工程を含む、請求項 1 ~ 1 0 の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 5

【補正方法】変更

30

【補正の内容】

【0 0 0 5】

ンを 7 5 質量 % 以上の高濃度で含みながら、錠剤硬度 5 0 N 以上を有し、且つ実用的な口腔内速崩壊性を有する口腔内崩壊錠を提供することを解決すべき課題とする。さらには、本発明は、服用感の良好な口腔内崩壊錠を提供することを解決すべき課題とする。本発明は、アセトアミノフェンの苦味が抑制された口腔内崩壊錠を提供することを解決すべき課題とする。加えて、本発明は、前記口腔内崩壊錠の製造方法を提供することを解決すべき課題とする。

課題を解決するための手段

[0 0 1 5]

40

上記課題の下、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、所定範囲の粒子径を有するアセトアミノフェン原薬と高成形性の結晶セルロースと崩壊剤を混合し、直接打錠して製造することにより、アセトアミノフェンを高濃度で含みながら、錠剤硬度 5 0 N 以上を有し、且つ実用的な口腔内速崩壊性を有する口腔内崩壊錠が得られることを見出した。また、上記のように製造されたアセトアミノフェン含有口腔内崩壊錠の苦味は抑制されており、服用しやすい口腔内崩壊錠が得られることを見出した。本発明は、上記の知見に基づいて完成したものである。

[0 0 1 6]

即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

[1] 8 0 ~ 3 5 0 μ m の範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと、高成形

50

性の結晶セルロースと、崩壊剤とを含む口腔内崩壊錠であって、上記アセトアミノフェンの1錠中含有率は75質量%以上及び1錠中含有量は190mg以上であり、錠剤硬度50N以上を有する口腔内崩壊錠。

[2] 口腔内崩壊錠に、人工唾液水溶液を、送液速度6mL/分、滴下高さ80mm、及び荷重10gの条件にて、滴下して測定される崩壊時間が30秒以内である、[1]に記載の口腔内崩壊錠。

[3] 空隙率が20%未満である、[1]又は[2]に記載の口腔内崩壊錠。

[4] 錠剤の気孔率が25%未満である、[1]～[3]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠。

【手続補正3】

10

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

[5] 甘味剤及び/又は香料をさらに含む、[1]～[4]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠。

[6] 上記結晶セルロースを1錠中8.5質量%より多く含む、[1]～[5]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠。

[7] 上記結晶セルロースが、0.10～0.15g/cm³の範囲のかさ密度を有する、[1]～[6]の何れか一に口腔内崩壊錠。

20

[8] 上記崩壊剤が、部分アルファ化デンプン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、及びデンプングリコール酸ナトリウムからなる群から選択される何れかである、[1]～[7]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠。

[9] 上記甘味剤が、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、アセスルファムカリウム及びスクラロースからなる群から選択される何れかである、[5]～[8]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠。

[10] 上記香料が粉体香料であり、グレープフルーツフレーバー、メントールフレーバー、メントールパウダー、ペパーミントパウダー、グレープフルーツエキスパウダー、レモンパウダー、アップルパウダー、ストロベリーパウダー及び巨峰パウダーからなる群から選択される何れかである、[5]～[9]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠。

30

[11] 80～350μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと高成形性の結晶セルロースと崩壊剤とを混合して粉体混合物を得る工程、及び上記粉体混合物を直接打錠して錠剤を得る工程を含む、

[1]～[10]の何れか一に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

発明の効果

[0017]

本発明によれば、アセトアミノフェンを高濃度で含みながら、錠剤硬度50N以上を有し、且つ実用的な口腔内速崩壊性を有する口腔内崩壊錠を提供することができる。また、本発明によれば、苦味が抑制されたアセトアミノフェン含有口腔内崩壊錠を提供することができる。加えて、本発明によれば

40

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

、直接打錠法を採用し、簡単に製造コストが低い口腔内崩壊錠の製造方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

50

[0 0 1 8]

[図 1] 図 1 は、実施例 1 1 の電子顕微鏡像を示す。上の電子顕微鏡像の倍率は 1 0 0 倍、下は 3 0 0 倍である。

[図 2] 図 2 は、比較例 3 の電子顕微鏡像を示す。上の電子顕微鏡像の倍率は 1 0 0 倍、下は 3 0 0 倍である。

[図 3] 図 3 は、比較例 7 の電子顕微鏡像を示す。上の電子顕微鏡像の倍率は 1 0 0 倍、下は 3 0 0 倍である。

[図 4] 図 4 は、実施例 1 1 のアセトアミノフェン錠剤のラマンイメージング像である。

[図 5] 図 5 は、比較例 3 のアセトアミノフェン錠剤のラマンイメージング像である。

発明を実施するための形態

10

[0 0 1 9]

以下、本発明を実施するための形態を、詳細に説明する。なお、本明細書において「～」を用いて表される数値範囲は「～」の前後に記載される数値を下限値及び上限値として含む範囲を意味する。

[0 0 2 0]

(口腔内崩壊錠)

本発明は、80～350 μm の範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと、高成形性の結晶セルロースと、崩壊剤とを含む口腔内崩壊錠であって、前記アセトアミノフェンの 1 錠中含有率は 7 5 質量% 以上及び 1 錠中含有量は 1 9 0 m g 以上であり、錠剤硬度 5 0 N 以上を有する口腔内崩壊錠に関する。

20

[0 0 2 1]

本発明の口腔内崩壊錠における生理活性薬物はアセトアミノフェンである。アセトアミノフェンは、解熱鎮痛薬であり、発熱、寒気、頭痛などに対症療法として用いられる。本発明において、口腔内崩壊錠は、口腔内で水を服用することなしに、唾液により実用上十分な崩壊性又は溶解性（本明細書中、実用的な口腔内速崩壊性ともいう）を有する錠剤を意味する。一般に、口

【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 0 8

【 補正方法 】 変更

30

【 補正の内容 】

[0 0 0 8]

口腔内崩壊錠は、O D 錠ともいう。本発明の口腔内崩壊錠の製造方法については後述する。

[0 0 2 2]

本発明の口腔内崩壊錠に用いられるアセトアミノフェン原薬（以下、本アセトアミノフェン原薬）のメジアン粒子径（D 5 0）は 8 0 ～ 3 5 0 μ m の範囲であり、好ましくは 1 0 0 ～ 3 0 0 μ m の範囲であり、より好ましくは 1 0 0 ～ 2 5 0 μ m の範囲であり、さらにより好ましくは 1 0 0 ～ 2 0 0 μ m の範囲である。本アセトアミノフェン原薬が有する粒度分布は、D 1 0 が 5 ～ 1 0 0 μ m の範囲、好ましくは 1 0 ～ 1 0 0 μ m の範囲、より好ましくは 2 0 ～ 1 0 0 μ m の範囲であり、かつ、D 9 0 が、2 0 0 ～ 5 0 0 μ m の範囲、好ましくは 2 5 0 ～ 4 0 0 μ m の範囲、より好ましくは 2 5 0 ～ 3 5 0 μ m の範囲である。製造ロット間により多少の差はあってもよい。また、本アセトアミノフェン原薬の体積平均粒子径（M V）は、8 0 ～ 3 0 0 μ m の範囲であることができ、1 0 0 ～ 2 5 0 μ m の範囲でもよい。なお、本発明における粒度分布はレーザー回折法による乾式粒子径測定（L a s e r M i c r o n S i z e r L M S - 2 0 0 0 e（株式会社セイシン企業））を用いた体積分布評価により求められ、D 1 0、D 5 0、D 9 0 とは、粒度分布の小径側から各々体積の累積 1 0 %、5 0 %、9 0 % の粒子径をいう。特に、D 5 0 をメジアン粒子径という。

40

[0 0 2 3]

本発明の一実施態様では、本アセトアミノフェン原薬は、晶析後に粉碎処理を受けていな

50

いものを用いることができる。本アセトアミノフェン原薬は、晶析後に特別な処理を受けていないものを用いてもよいし、晶析後に篩過処理されたものを用いてもよい。本発明の好ましい実施態様では、本アセトアミノフェン原薬は、晶析後に篩過処理されたものである。篩過処理により、本発明の口腔内崩壊錠の製造に適した粒子径の粒子をより多く含んだ粉体を得るためである。粗大なアセトアミノフェン結晶（例えば、600 μm以上）が多く含まれる原薬を使用した場合、アセトアミノフェン高含有の錠剤を打錠成型することは困難であると考えられる。また、アセトアミノフェン微小物（例えば、30 μm以下）が多く含まれる原薬を使用して打錠された錠剤は、崩壊性が悪いため口腔内崩壊錠として成り立たないと考えられる。

10

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

察されたが、比較例の錠剤では崩壊剤は錠剤表面にはほとんど確認されなかった。本発明は特定の理論に拘束されるものではないが、口腔内崩壊錠の原料に80～350 μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェン原薬を用いることにより、崩壊剤の錠剤内での局在化が生じ、従来知られていない口腔内崩壊錠の崩壊機序を発現している可能性が示唆された。

20

【0042】

本発明は別の局面では、苦味が抑制されたアセトアミノフェン含有口腔内崩壊錠を提供する。アセトアミノフェンは、特有の苦味を有する。苦味とは、口腔内や咽頭部で感じる苦味や渋みを含む不快な違和感を総称するものである。本明細書において「苦味の抑制」は、苦味物質が口腔内に存在する場合に感じる苦味が抑制、低減、隠ぺい又はマスキングされることを意味し、苦味とともに渋みを含む不快な違和感が抑制、低減、隠ぺい又はマスキングされることを含んでもよい。「抑制」は、例えば、甘味剤、香料、矯味剤や本発明の特定範囲のアセトアミノフェンを使用しない場合に比較して、使用した場合に口腔内で感じる「苦味」が、いくらか減少することを意味し、苦味を全く感じない場合や、ある程度感じるがヒトにとって許容可能である場合を含んでもよい。本発明の口腔内崩壊錠について、苦味の評価は、パネルによる官能評価試験及び/又は機器測定（味認識装置、味覚センサー）により実施することができる。後記する実施例において本発明の口腔内崩壊錠の味に関して官能評価試験を行ったところ、「1点：非常に悪い、2点：悪い、3点：どちらでもない、4点：良い、5点：非常によい」の評価で平均3.5点（6人）が得られた。口腔内崩壊錠の原料に80～350 μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェン原薬を用いることにより、より細粒の原薬を用いた場合よりも、アセトアミノフェン特有の苦味が感じられにくいと考えられる。

30

【0043】

本発明の口腔内崩壊錠の大きさは、径6 mm～18 mmの範囲、アスペクト比1～3の範囲、及び厚さ2 mm～10 mmの範囲とすることができるが、この範囲に限定されない。本発明の口腔内崩壊錠の形状は通常錠でも異型錠でもよく、例えば円形、楕円形、カプレット形状とすることができるが、

40

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

これらに限定されない。

【0044】

50

(口腔内崩壊錠の製造方法)

本発明の別の局面は、80～350 μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと高成形性の結晶セルロースと崩壊剤とを混合して粉体混合物を得る工程、及び前記粉体混合物を直接打錠して錠剤を得る工程を含む、上記口腔内崩壊錠の製造方法に関する。

[0 0 4 5]

本発明の製造方法の「80～350 μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェンと高成形性の結晶セルロースと崩壊剤とを混合して粉体混合物を得る工程」(以下、混合工程という)は、口腔内崩壊錠を打錠する前に、口腔内崩壊錠の生理活性薬物のアセトアミノフェンと、その他の成分を混合する工程である。その他の成分とは、高成形性の結晶セルロースと崩壊剤のほか、甘味剤、矯味剤及び/又はその他の添加剤である。

10

[0 0 4 6]

本発明の口腔内崩壊錠の製造方法に用いる80～350 μmの範囲のメジアン粒子径を有するアセトアミノフェン、高成形性の結晶セルロース、崩壊剤、甘味剤、香料、矯味剤及びその他の添加剤は、上記(口腔内崩壊錠)に記載のものと同様のものを用いることができる。

[0 0 4 7]

本明細書において「混合」は、2種類以上の粉体を混ぜることを意味する。当該分野で用いられる用語に「粉碎」があるが、これは粒子を砕いて小さい粒子を得ることを意味する。一方、本明細書の「混合」は、粉体の粒子径を細かくする作用がない操作である。また、当該技術分野で用いられる「解砕整粒」は、凝集した粒子を引きはがすことを意味する。解砕整粒と粉碎では、粉体に「せん断力」が強くなるが、混合は「せん断力」が弱い操作である。例えば、微粉領域のアセトアミノフェン粒子が多く凝集している粉体の場合、各粒子を引きはがすための強い「せん断力」が必要となり、この操作が解砕整粒である。さらに強い「せん断力」で粒子を壊す操作は粉碎である。

20

[0 0 4 8]

例えば、特許文献4に記載の錠剤の製造は、未粉碎のアセトアミノフェン原薬を原料として使用するが、解砕整粒機を用いてアセトアミノフェンの粒

【 手 続 補 正 8 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

30

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 1 7

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

[0 0 1 7]

粒子径が大きな結晶や凝集した塊を選択的に解砕整粒する工程を含むため、錠剤に含まれるアセトアミノフェンの粒子は、未粉碎のアセトアミノフェン原薬よりも細粒化していると考えられる。一方、本発明者らは、本製造方法においては、アセトアミノフェン原薬の粒子径(メジアン粒子径80～350 μm)は、混合工程を経た後も変化がないことを、粒子径分布測定及び電子顕微鏡像の観察により確認した。

[0 0 4 9]

40

本製造方法の混合工程は、例えば、V型混合機やコンテナミキサー等を用いて実施することができる。V型混合機は、V形状の混合容器を回転させることで、容器内の粉粒体を全体に移動し、対流運動を与えることで、速やかに均一な混合を行う装置である。V型混合機を用いることで、通常、粉粒体に無理な力をかけない緩和な混合が可能である。混合条件は、スケールによって適宜変更することができるが、例えば回転速度5～50 rpmで1～15分間程度実施することができる。

[0 0 5 0]

本製造方法の混合工程は、1回の混合操作で実施してもよいし、あるいは2回以上の混合操作に分けて実施することができる。1回の混合操作で行う場合には、口腔内崩壊錠に含まれる全ての成分がV型混合機等に投入され、混合される。2回以上の混合操作に分けて

50

行う場合には、口腔内崩壊錠に含まれる成分を種類の別に2回以上に分けてV型混合機等に投入・混合することができる。例えば1回目の混合の際には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）以外の成分をV型混合機等に投入し混合し、滑沢剤は、1回目の混合後に添加し、再度、混合することができる。これにより、滑沢剤の展延を防ぐことができる。滑沢剤を加えた後の混合は、1～3分間程度とすることができる。本製造方法の混合工程により、粉体混合物を得ることができる。粉体混合物は、口腔内崩壊錠に含まれる成分の粉状の集合体である。

[0 0 5 1]

本発明の製造方法の「前記粉体混合物を直接打錠して錠剤を得る工程」（以下、打錠工程という）は、上記混合工程で得られた粉体混合物を直接打錠し、成型する工程である。本明細書において、直接打錠とは、杵臼を用いて、粉体混合物を直接圧縮して錠剤を得る、乾式法による打錠を意味する。

10

20

30

40

50