

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5209492号
(P5209492)

(45) 発行日 平成25年6月12日 (2013. 6. 12)

(24) 登録日 平成25年3月1日 (2013. 3. 1)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	9/20	(2006. 01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/26	(2006. 01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/10	(2006. 01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/32	(2006. 01)	A 6 1 K	47/32

請求項の数 17 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2008-546363 (P2008-546363)
(86) (22) 出願日	平成18年12月11日 (2006. 12. 11)
(65) 公表番号	特表2009-520744 (P2009-520744A)
(43) 公表日	平成21年5月28日 (2009. 5. 28)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/069515
(87) 国際公開番号	W02007/071581
(87) 国際公開日	平成19年6月28日 (2007. 6. 28)
審査請求日	平成21年12月8日 (2009. 12. 8)
(31) 優先権主張番号	05112654.8
(32) 優先日	平成17年12月21日 (2005. 12. 21)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	05112969.0
(32) 優先日	平成17年12月23日 (2005. 12. 23)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	508020155
	ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピア
	B A S F S E
	ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフェン (番地なし)
	D-67056 Ludwigshafen, Germany
(74) 代理人	100091096
	弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100096183
	弁理士 石井 貞次
(74) 代理人	100118773
	弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 速崩性錠剤製造のための医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の成分：

- a) 60～97重量%の糖または糖アルコール、
- b) 1～25重量%の架橋されたポリビニルピロリドン、
- c) 1～15重量%の水不溶性の皮膜形成性ポリマー、
- d) 0～15重量%の水溶性ポリマー、および

e) 0～15重量%のさらなる製薬的に慣用される助剤

を、成分a)～e)の和が100重量%となるように含んでなる凝集体を含む、速崩性錠剤製造のための医薬製剤であって、該凝集体が、造粒液として成分c)の水性分散体を使用することによって調製される、前記医薬製剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の製剤であって、前記凝集体の平均粒度が100 μm～600 μmである、前記製剤。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の製剤であって、マンニトールもしくはエリスリトールまたはそれらの混合物を糖アルコールとして含む、前記製剤。

【請求項 4】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、50 μm未満の平均粒度を有する架橋されたポリビニルピロリドンを含む、前記製剤。

10

20

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、6.5 g/g超の水和容量を有する架橋されたポリビニルピロリドンを含む、前記製剤。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、ポリ酢酸ビニルを水不溶性の皮膜形成性ポリマーとして使用する、前記製剤。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、ポリビニルピロリドンを水溶性ポリマーとして使用する、前記製剤。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、酸性化剤、甘味料、香料、フレーバー増強剤、着色剤、増粘剤、界面活性剤、および微細な色素をさらなる製薬的に慣用される物質として使用する、前記製剤。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、以下の成分：

- a) 70 ~ 95重量%の糖または糖アルコール、
 - b) 2 ~ 15重量%の架橋されたポリビニルピロリドン、
 - c) 1 ~ 10重量%の水不溶性の皮膜形成性ポリマー、
 - d) 0 ~ 2重量%の水溶性ポリビニルピロリドン、および
 - e) 0 ~ 15重量%のさらなる製薬的に慣用される助剤
- の凝集体を含んでなる、前記製剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の製剤であって、以下の成分：

- a) 75 ~ 95重量%のマニトールもしくはエリスリトールまたはそれらの混合物、
 - b) 3 ~ 10重量%の架橋されたポリビニルピロリドン、
 - c) 1 ~ 10重量%のポリ酢酸ビニル、
 - d) 0 ~ 2重量%の水溶性ポリビニルピロリドン、および
 - e) 0 ~ 15重量%のさらなる製薬的に慣用される助剤
- の凝集体を含んでなる、前記製剤。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を用いて得られる錠剤であって、該錠剤が水性媒質中で30秒未満の崩壊時間を有する、前記錠剤。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の錠剤であって、該錠剤が50 N超の硬度を有する、前記錠剤。

【請求項 13】

請求項 11 または 12 に記載の錠剤であって、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を、錠剤総重量に対して20 ~ 99重量%で含む、前記錠剤。

【請求項 14】

請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の錠剤であって、さらなる助剤を含む、前記錠剤。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤の製造法であって、成分a)の微細な糖もしくは糖アルコール粒子および成分b)の架橋されたポリビニルピロリドンを、成分c)の水不溶性ポリマーの水性分散体を造粒液として用いて凝集させる工程を含む、前記製造法。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の製造法であって、成分a)の微細な糖または糖アルコール粒子および成分b)の架橋されたポリビニルピロリドンを、懸濁状態の成分b)の架橋されたポリビニルピロリドンをさらに含む成分c)の水不溶性ポリマーの水性分散体を造粒液として用いて凝集させる工程を含む、前記製造法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

請求項 1 5 または 1 6 に記載の製造法であって、前記凝集を流動床造粒機、混合機または噴霧塔内で実施する工程を含む、前記製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、速崩性錠剤製造のための凝集体の形態である医薬製剤であって、糖または糖アルコール、架橋されたポリビニルピロリドンおよび水不溶性ポリマーを含む、前記医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

10

口腔内で迅速に崩壊および／または迅速に溶解する錠剤は、医薬品の経口投与において重要性を増しつつある。かかる錠剤は、短い時間、好ましくは30秒以内に口腔内で崩壊しなければならない、かつ心地よい味でなければならない、またザラザラした感覚を後に残してはならない。さらに、それらは湿式造粒を凌ぐ顕著な利点を有する直接打錠によって容易に製造できるべきであり、かつ包装工程、輸送および包装からの押し出しにも損傷を受けることなく耐えるために、高い機械的強度を有するべきである。

【0003】

現在までに記述された製品および方法は、これらの要件を満たすものではなく、またはそうではなくとも非常に不完全なものでしかない。

【0004】

20

速崩性錠剤は、しばしば糖および糖アルコール、発泡系、微結晶セルロースおよびその他の水不溶性充填剤、リン酸水素カルシウム、セルロース誘導体、コーンスターチもしくはポリペプチドからなる。さらに、水溶性ポリマー、通常の崩壊剤（架橋されたPVP、架橋されたカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩およびカルシウム塩、カルボキシメチルスターチのナトリウム塩、低置換度のヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）および実質的に無機の水不溶性構成成分（シリカ、ケイ酸塩、無機色素）を使用する。さらに、該錠剤は界面活性剤を含んでいてもよい。

【0005】

国際公開WO 2003/051338号は、マンニトールおよびソルビトールを含む直接打錠可能で容易に圧縮可能な賦形剤製剤について記載している。はじめに、水中でのマンニトールおよびソルビトールの溶解、およびその後で噴霧乾燥（慣用の噴霧乾燥およびSBD法）することにより賦形剤のプレミックスを調製する。この合わせて処理された混合物にマンニトールを加えてもよい。崩壊剤、滑沢剤、色素および活性物質をさらに含む錠剤は、口腔内で60秒以内に崩壊する。

30

【0006】

米国特許出願公開第2002/0071864号は、口腔内で60秒以内に崩壊し、かつ噴霧乾燥されたマンニトールおよび粗い粒子の架橋されたポリビニルピロリドンの物理的混合物から主に製剤される錠剤、ならびに活性物質の限定的な選択について記載している。これらの錠剤は約40 Nの硬度であり、口腔内に不快でザラザラした感覚を生ずる。

【0007】

40

米国特許第6,696,085号によると、タイプCのメタクリル酸共重合体は、崩壊剤として使用することができる。タイプCのメタクリル酸共重合体は、胃液に抵抗性があり、かつ酸性pH域で不溶性だが、口腔内に存在するときのようなpH7のpH域では水溶性であるポリマーである。低硬度（20 N未満）に加えて、該錠剤は高い摩損度（7%超）であり、かつ粗い粒子の崩壊剤を約15重量%という高い割合で有している。したがってこれらは低い機械的強度であり、かつ粗い粒子の崩壊剤が高い割合であることから、口腔内に不快でザラザラした感覚を生ずる。

【0008】

欧州特許出願公開第0839526号は、活性物質、エリスリトール、結晶セルロースおよび崩壊剤からなる医薬剤形について記載している。さらに、マンニトールを配合し、かつ架

50

橋されたポリビニルピロリドンで崩壊剤として使用することで、物理的混合物を形成する。該錠剤は口腔内で60秒以内に崩壊するとされている。

【0009】

特願2004-265216号は、口腔内で60秒以内に崩壊する錠剤であって、活性物質、水溶性ポリビニルアルコール／ポリエチレングリコール共重合体、糖／糖アルコール（マンニトール）および崩壊剤からなる錠剤について記載している。

【特許文献1】WO 2003/051338

【特許文献2】US 2002/0071864 A1

【特許文献3】US 6,696,085 B2

【特許文献4】EP 0839526 A2

【特許文献5】特願2004-265216号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、口腔内で迅速に崩壊し、口腔内に心地よい感覚を残し、かつ機械的に非常に安定である錠剤を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【0011】

その結果、口腔内で迅速に崩壊する錠剤の調製のための医薬製剤が見いだされたが、該製剤は以下の成分：

- a) 60～97重量％の少なくとも1種の糖もしくは糖アルコールまたはそれらの混合物、
 - b) 1～25重量％の架橋されたポリビニルピロリドン、
 - c) 1～15重量％の水不溶性ポリマー、
 - d) 0～15重量％の水溶性ポリマー、および
 - e) 0～15重量％のさらなる製薬的に慣用される助剤、
- を、成分a)～e)の和が100重量％となるように含む凝集体からなる。

【0012】

さらに、かかる凝集体の調製法が見いだされた。

【0013】

さらに、口腔内で迅速に崩壊し、かつかかる製剤を含む錠剤が見いだされた。該錠剤は口腔内または水性媒質中で40秒以内、好ましくは30秒以内、特に好ましくは20秒以内に崩壊する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

前記医薬製剤は、成分a)として、60～97重量％、好ましくは70～95重量％、特に好ましくは75～93重量％の糖、糖アルコールまたはそれらの混合物を含む。好適な糖または糖アルコールはトレハロース、マンニトール、エリスリトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、キシリトールおよびソルビトールである。該糖または糖アルコール成分は、5～100 μmの平均粒度の微細な粒子であるのが好ましい。所望により、粉碎することで粒度は調整可能である。マンニトール、エリスリトールまたはそれらの混合物を使用するのが好ましい。

【0015】

1～25重量％、好ましくは2～15重量％、特に好ましくは3～10重量％の量の架橋されたポリビニルピロリドンで成分b)として使用する。かかる架橋されたポリビニルピロリドンは水不溶性であるが、皮膜形成性ではない。該架橋されたポリビニルピロリドンは、2～60 μm、好ましくは50 μm未満、特に好ましくは30 μm未満の平均粒度を有する。6.5 g/g超の水和容量を有する架橋されたポリビニルピロリドンが非常に好ましい。ここで、水和水容量の決定は、以下の方法によって実施する。

【0016】

2 gのポリマーを遠心管に秤量して入れ、40 mlの水で15分間膨潤させる。その後、遠心

10

20

30

40

50

分離を2000 rpmで15分間実施し、上清液をできる限り完全に流し出す。

【0017】

水和容量 = (残重量 - 風袋重量) / 量り入れた重量。

【0018】

前記製剤において、架橋されたポリビニルピロリドンの高い水和容量は、非常に迅速な崩壊をもたらし、かつ特に柔らかい感覚を口腔内に与える。

【0019】

1~15重量%、好ましくは1~10重量%の量の水不溶性ポリマーを成分c)として使用する。これに関してはポリマーが重要である。好ましいポリマーは1~14のpH域で不溶性のポリマーであり、すなわちあらゆるpHでpHに関係なく水不溶性であるポリマーである。しかしながら、6~14のpH域におけるいずれのpHでも水不溶性であるポリマーもまた好適である。

10

【0020】

前記ポリマーは皮膜形成性ポリマーであるべきである。本発明において「皮膜形成性」とは、水性分散体中でそのポリマーが-20~+150、好ましくは0~100の最低皮膜形成性温度を有することを意味する。

【0021】

好適なポリマーはポリ酢酸ビニル、エチルセルロース、メタクリル酸メチル/アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸エチル/メタクリル酸メチル/メタクリル酸トリメチルアンモニウムエチル三元共重合体、メタクリル酸ブチル/メタクリル酸メチル/メタクリル酸ジメチルアミノエチル三元共重合体である。

20

【0022】

アクリレート/メタクリレート共重合体については、欧州薬局方にはPolyacrylate Dispersion 30%として、米国薬局方にはAmmonio Methacrylate Copolymerとして、および日本薬局方にはAminoalkyl Methacrylate Copolymer Eとしてより詳細に記載されている。ポリ酢酸ビニルを成分c)として使用するのが好ましい。10~45重量%の固体含量である水性分散体として本化合物を使用しうる。加えて、好ましいポリ酢酸ビニルは、100,000~1,000,000ダルトン、特に好ましくは200,000~800,000ダルトンの分子量を有するものである。

【0023】

30

さらに、前記製剤は0~15重量%の量の水溶性ポリマーを成分d)として含む。好適な水溶性ポリマーは、例えばポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体、ポリビニルアルコール、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共重合体、ポリエチレングリコール、エチレングリコール/プロピレングリコールブロック共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カラゲナン、ペクチン、キサンタンおよびアルギン酸塩である。

【0024】

所望により、前記製剤から得られた錠剤の香味および外観を、例えば酸性化剤、バッファー物質、甘味料、香料、フレーバー増強剤および着色剤のような製薬的に慣用される助剤(成分e))を、0~15重量%の量で加えることによりさらに改良することが可能である。以下の物質：クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、リン酸二水素ナトリウム、サイクラミン酸塩、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、メントール、ペパーミント香料、果実香料、バニラ香料、グルタミン酸塩、リボフラビン、ベータカロテン、水溶性着色剤および微細なカラーラッカーは、本発明に特に好適である。高分子量の多糖類のような増粘剤を加えることで柔らかさおよびポリウム感を増すことにより、口腔内での感覚をさらに改良することが可能である。

40

【0025】

さらに、界面活性剤も成分e)として加えうる。好適な界面活性剤は、例えばラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチル、ポリソルベート80のようなアルコキシル化さ

50

れたソルビタンエステル、例えばCremophor（登録商標）RH 40であるヒマシ油もしくは水素化ヒマシ油のポリアルコキシル化された誘導体、アルコキシル化された脂肪酸、アルコキシル化されたヒドロキシ脂肪酸、アルコキシル化された脂肪アルコール、脂肪酸のアルカリ金属塩およびレシチンである。

【0026】

さらに、微細な色素もまた、崩壊のさらなる改良のために加えうるが、それは該色素が内部界面を増大させ、それ故水がより迅速に錠剤内に浸透することができるからである。酸化鉄、二酸化チタン、コロイド状および沈降シリカ、炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウムのようなこれらの色素は、もちろん非常に微細にしなければならないが、それはもしそうでなければザラザラした風味が出てしまうからである。

10

【0027】

本発明による製剤の調製は、混合機、流動床装置または噴霧塔内でのペレット化によって実施することができる。はじめに固体の出発材料および造粒液をお互いに混ぜ合わせ、その後湿気を含んだ混合材料を乾燥する。本発明によると、使用される造粒液は成分c)、すなわち水不溶性ポリマーの水性分散体である。

【0028】

流動床内での凝集の間、水不溶性ポリマーの水性分散体を糖もしくは糖アルコールおよび架橋PVPとの流動化混合物の上に噴霧すると、その結果として微細な粒子が凝集する。入口空気の温度は30~100 であり、排気の温度は20~70 である。

【0029】

20

噴霧塔内での調製においては、いわゆるFSDまたはSBD技術（FSD：流動噴霧乾燥（fluidized spray drying）；SBD：噴霧床乾燥（spray bed drying））を使用するのが好ましい。ここでは、はじめに糖または糖アルコールの水溶液を噴霧乾燥し、架橋PVPの添加および水不溶性ポリマーの水性分散体の噴霧注入を噴霧乾燥機の下部または連結された流動床内で実施すると、その結果として粒子が凝集する。糖または糖アルコール溶液の噴霧ノズルの前方で、微細粒子をさらに再び吹き付けることができ、これによりさらに凝集させることができる。糖または糖アルコールの結晶形態から出発する手順もまた、噴霧塔内でのFSDまたはSBDで可能である。結晶形態の糖または糖アルコールを噴霧塔の頂部から、または微細材料の循環流の中へ加える。水不溶性ポリマーの水性分散体を噴霧することによって、この結晶固体を噴霧塔内で凝集させる。

30

【0030】

多段階の噴霧工程を実施することで、前記凝集工程の利点を立証しうる。最初の段階では、はじめに得られる生成物を過剰に湿らせること、およびその結果起きるそれらの接着を避けるために、噴霧速度を低速に維持する。該工程の時間を延長すると共に、噴霧速度を高めることが可能であり、それとともに凝集傾向を増大させることが可能である。また、該工程中に入口空気の流速および/または温度を適切な態様で適応させることも可能である。特に乾燥段階の間は、入口空気の流速を低下させ、それ故高い機械的負荷による凝集体の摩耗を避けるのが有利である。

【0031】

結合剤の溶液または分散液の噴霧滴の微細度（噴霧ガス圧を介して調整可能）、ノズルの幾何的形狀およびノズルから生成物床までの距離は、凝集体粒度のためのさらなる適応パラメーターとしてみなしうる。噴霧をより微細にかつより均一にすればするほど、結果として生じる凝集体はより微細にかつより均一となる。ノズルを生成物床からより離すほど、凝集挙動はより乏しくなる。

40

【0032】

さらに、混合しながらの連続的な凝集により、凝集体を混合機中で製造することも可能である。混合しながらの凝集というかかると連続的な形態は、いわゆる「シュギ式造粒（Schugi granulation）」である。該方法では、連続作動式の垂直配置された高速混合機中で、固体の出発材料および水不溶性ポリマーを含む造粒液をお互いに完全に混合する（例えば、M. Bohnet, “Mechanische Verfahrenstechnik (Mechanical Process Engineering)

50

”，Wiley VCH出版、Weinheim、2004年、198頁以下も参照されたい）。

【0033】

特定の実施形態においては、架橋PVPを水不溶性ポリマーの水性分散体中に懸濁する。

【0034】

かくして得られた凝集体は、100～600 μm、好ましくは120～500 μm、特に好ましくは140～400 μmの平均粒度を有する。水不溶性の皮膜形成性ポリマーは微細な糖もしくは糖アルコール結晶および架橋PVPの粒子を凝集させるための凝集剤として役立つ。

【0035】

本発明による製剤は、使用前にグラス一杯の水で崩壊させる錠剤の調製のために有利に使用することも可能である。そのままの状態で嚥下する錠剤の調製ももちろん可能である。

10

【0036】

前記錠剤の調製のためには、慣用の工程を使用することが可能であって、直接打錠およびロール成形(roll compacting)が特に有利である。本発明による製剤の特別な性質のおかげで、原則として活性物質、本発明による製剤および滑沢剤のみが必要となる。該錠剤製剤はしたがって非常に簡単でかつ非常に再現性があり、かつその工程は検証が容易である。

【0037】

驚くべきことに、水不溶性の皮膜形成性ポリマーは錠剤の崩壊を顕著に加速することが判明した。かかるポリマーは、数時間以内は崩壊しない徐放性の医薬剤形の調製に通常使用されるので、このことはますます驚きである。ポリ酢酸ビニルを水不溶性ポリマーとして使用した際の崩壊時間は、水溶性ポリマーの場合よりも顕著に短くなる。

20

【0038】

さらに、本発明による製剤は極めて良好な流動性および圧縮性を有しており、これにより機械的に非常に安定な錠剤となる。本発明による医薬製剤を採用して製造された錠剤の硬度は50 N超である。圧縮するのが困難な活性物質を使用する場合であっても、通常、硬度は80 Nより高い。摩損度は0.2%未満である。したがって慣用の錠剤の取り扱いの間には全く損傷を受けない。

【0039】

架橋された微細なポリビニルピロリドンのおかげで、錠剤を湿性条件下で保存したとき、その表面には実質的に何の変化もない。架橋された粗いポリビニルピロリドンとは対照的に、非常に膨潤した粒子による膨れの形成は全くない。本発明による製剤はしたがって保存中に非常に安定であり、かつその魅力のある外観を保持する。

30

【実施例】

【0040】

例A～Hは、水不溶性ポリマーとしてのポリ酢酸ビニルの崩壊促進効果を水溶性ポリマーと比較して示す。

【0041】

まず、凝集体を流動床内で調製した：糖／糖アルコールおよび架橋PVPをはじめに投入し、トップスプレー(topspray)法により流動床造粒機(GPCG 3.1、Glatt社)内へ噴霧した水性結合剤溶液／分散液と共に凝集させた。その粗い粒子のおかげで、エリスリトールが最初に細かく碎けて微細粉末となった。

40

【0042】

調製は2段階凝集工程によって実施されたが、これは第一段階で低噴霧速度を選択し、その後噴霧速度を上げたものである。

【0043】

以下の調製条件を2段階凝集工程に使用した：

バッチサイズ：	0.6 kg
結合剤溶液／分散液濃度	10重量%
入口空気温度	55

50

最初の排気温度 35
 噴霧速度変更後の排気温度 25
 最初の噴霧速度 7.5 g/min
 変更後の噴霧速度 20 g/min。

【 0 0 4 4 】

表 1 : 凝集体A~Hの製剤組成 (重量%)

【表 1】

	A	B	C	D	E	F	G	H
ラクトース (Granulac 230)	93	93	-	-	-	-	-	-
マンニトール (Pearlitol 25 C)	-	-	90	90	90	90	45	45
エリスリトール (Eridex 16952)	-	-	-	-	-	-	45	45
架橋 PVP (Kollidon CL)	3.5	3.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
PVP (Kollidon 30)	3.5	-	5.0	-	-	-	5.0	-
ポリ ビニルアルコール／ポリエチレ ングリコールブロック共重合体 (Kollicoat IR)	-	-	-	5.0	-	-	-	-
メタクリル酸／アクリル酸エチル共 重合体 (Kollicoat MAE 100 P)	-	-	-	-	5.0	-	-	-
ポリ酢酸ビニル	-	3.5	-	-	-	5.0	-	5.0

【 0 0 4 5 】

かくして調製された凝集体を、Turbula混合機内で5分間、0.5~1.0重量%の滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）とともに混合した。その後、完全装備したロータリー式打錠機（PH 100/6、Korsch社）により30 rpmの速度でこれらの混合物を打錠した。該ロータリー式打錠機は6パンチ（10 mm、二平面(biplanar)、刻面化(faceted)）を装着していた。錠剤重量は300 mgに調整した。したがって、打錠は18 kNの圧力で実施し（錠剤はその粉末の圧縮性に依存して異なる硬度であった）、その後圧力をそれぞれの場合により調整して錠剤の硬度を60 Nとなるようにした。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

前記錠剤を、硬度(錠剤硬度計：HT-TMB-CI-12、Kraemer社)、摩損度(Roche型摩損度測定器、Erweka社)およびpH 7.2のリン酸バッファー中での崩壊時間(崩壊試験器：ZT 74、Erweka社)に関して検査した。斜線の左側の数値は、18 kNの圧力を用いて得られた錠剤に関するものである。

【0047】

表2：製剤A～Hの錠剤の性質

【表2】

	硬度 [N]	摩損度 [%]	崩壊時間 [s]
A	180 / 60	0.10 / 0.15	120 / 75
B	180 / 60	0.05 / 0.15	45 / 20*
C	200 / 60	0.15 / 0.20	180 / 120
D	250 / 60	0.15 / 0.25	210 / 150
E	220 / 60	0.10 / 0.25	240 / 180
F	200 / 60	0.02 / 0.15	60 / 20*
G	200 / 60	0.20 / 0.30	180 / 120
H	200 / 60	0.10 / 0.25	80 / 30
*20 秒未満の崩壊時間の決定は終了時間検出の理由により不可能である。			

【0048】

例J～Mは、ある活性物質製剤中の速崩性賦形剤の好適度を示す。

【0049】

ポリ酢酸ビニル(5重量%)とともにマンニトール(90重量%)および架橋PVP(5重量%)を凝集させることによって、流動床内で速崩性賦形剤を調製する。かくして調製された直接打錠剤(direct tableting agent)を、活性物質および0.5～1.0重量%の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)とともに混合し、その後ロータリー式打錠機(PH 100/6、Korsch社)で圧縮して60 Nの硬度を有する錠剤を得た。

【0050】

表3：活性物質製剤J～Mにおける活性物質、活性物質の量、錠剤重量および直径

【表3】

	活性物質	活性物質の量	錠剤重量	直径
J	ロラタジン	10 mg	250 mg	8 mm
K	ロペラミド塩酸塩	2 mg	100 mg	6 mm
L	セチリジン二塩酸塩	10 mg	280 mg	10 mm
M	ロラゼパム	2 mg	120 mg	7 mm

【0051】

前記錠剤を、硬度(錠剤硬度計：HT-TMB-CI-12F、Kraemer社)、摩損度(Roche型摩損度測定器、Erweka社)およびpH 7.2のリン酸バッファー中での崩壊時間(崩壊試験器：ZT 74、Erweka社)に関して検査した。

【0052】

表4：製剤J～Mの錠剤の性質

10

20

30

40

50

【表 4】

	硬度 [N]	摩損度 [%]	崩壊時間 [s]
J	60	< 0.20	30
K	60	< 0.20	20*
L	60	< 0.20	25
M	60	< 0.20	20*
*20 秒未満の崩壊時間の決定は終了時間検出の理由により不可能である。			

フロントページの続き

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72)発明者 コルター, カール

ドイツ連邦共和国 6 7 1 1 7 リンブルガーホフ, ズデーテンシュトラッセ 1

(72)発明者 ヴィヒトナー, マルクス

ドイツ連邦共和国 6 8 1 6 3 マンハイム, オルテナウシュトラッセ 1 5

(72)発明者 シェーンヘル, ミヒャエル

ドイツ連邦共和国 6 7 2 2 7 フランケンタール, コンラド - リンク - シュトラッセ 1 8

(72)発明者 ミットヴォレン, ヤン - ペーター

ドイツ連邦共和国 6 8 5 3 5 エディンゲン - ネッカルハウゼン, ネッカルハウザー シュトラ
ッセ 7 5

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 0 4 4 4 9 0 (J P , A)

特開 2 0 0 6 - 1 9 9 6 3 2 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 2 5 3 5 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8