

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6257642号  
(P6257642)

(45) 発行日 平成30年1月10日(2018.1.10)

(24) 登録日 平成29年12月15日(2017.12.15)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/34</b>	<b>(2017.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/34</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/10</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/36</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/36</b>

請求項の数 10 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-547129 (P2015-547129)  
 (86) (22) 出願日 平成25年12月17日(2013.12.17)  
 (65) 公表番号 特表2016-506394 (P2016-506394A)  
 (43) 公表日 平成28年3月3日(2016.3.3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2013/053113  
 (87) 国際公開番号 W02014/096669  
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日(2014.6.26)  
 審査請求日 平成28年6月21日(2016.6.21)  
 (31) 優先権主張番号 1262175  
 (32) 優先日 平成24年12月17日(2012.12.17)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 501435026  
 エティファーム  
 フランス・9 2 2 1 3・サン・クルー・セ  
 デクス・ビューロー・ドゥ・ラ・コリンヌ  
 ・パティマン・デー・1 9 4  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉  
 (74) 代理人 100133400  
 弁理士 阿部 達彦  
 (72) 発明者 イザベル・デコレテ  
 フランス・F-2 8 1 5 0・ボーヴィリエ  
 ・ヴィルロー・リュ・ドルレアン・7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 圧縮成形によって得られる口腔分散性錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

・賦形剤混合物を準備する工程（前記賦形剤混合物は、粒子の形態であり、前記賦形剤混合物は、希釈剤、崩壊剤、甘味料、結合剤、フロー剤、保湿剤もしくは湿潤剤、潤滑剤、香味剤、着色料、及びこれらの混合物を含む群より選択される）；

・前記賦形剤混合物に、湿潤化溶液を、0.5%乃至7%の範囲の残留湿分もしくは水分含量を有する賦形剤の湿潤混合物を得るために十分な量で導入する工程；

・有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子を準備する工程；

・有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子と、賦形剤の湿潤混合物とを混合して圧縮のための湿潤混合物を得る工程（前記賦形剤の湿潤混合物は、賦形剤の湿潤粒子形態である）；

・フロー剤、潤滑剤、香味剤、甘味料、着色料、及びこれらの混合物を含む群から選択される賦形剤を、上記の通り準備され、圧縮用湿潤混合物に添加する任意の工程；

・上記の通り準備した、圧縮用混合物を圧縮して錠剤を得る工程；

・かくして得られた錠剤を乾燥させる任意の工程

を含む、30乃至80Nの硬度、1%未満の摩損度、及び、60秒未満の口内崩壊性を有する口腔分散性錠剤の調製のための圧縮成形方法。

【請求項 2】

賦形剤混合物が、ポロキサマー、マクロゴール、マクロゴールグリセリド、ポリソルベートを含む群から選択される少なくとも一つの保湿剤を含むことを特徴とする、請求項 1

に記載の方法。

【請求項 3】

賦形剤の湿潤混合物の調製のために使用される湿潤化溶液が、水、水性湿潤化溶液、保湿剤、アルコール性溶液、及びこれらの混合物を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

湿潤化溶液が、水性湿潤化溶液及び保湿剤を含み、前記保湿剤が、ラウロイルマクロゴール-32グリセリドであることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

粒子形態である賦形剤混合物が、

・ 65% 乃至 90% の、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、及びこれらの混合物を含む群から選択される希釈剤；

・ 2% 乃至 25% の、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、及びこれらの混合物を含む群から選択される崩壊剤；

・ 1% 乃至 8% の、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ナトリウムサッカリン、スクラロース、およびそれらの混合物を含む群から選択される甘味料；

・ 3% 乃至 10% の、弱置換ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、マルトデキストリン、及びこれらの混合物を含む群から選択される結合剤；

・ 0% 乃至 5% の、シリカ、疎水性コロイド状シリカ、沈降シリカ、及びこれらの混合物を含む群から選択されるフロー剤；

・ 0% 乃至 5% の保湿剤；

・ 0% 乃至 5% の潤滑剤；

・ 0% 乃至 8% の、香味剤及び / または着色料；

・ 全体を 100% とする量の水

を含み、

前記パーセント表記は、賦形剤混合物の総質量に対する質量パーセントであって、前記賦形剤混合物は粒子形態であることを特徴とする、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

粒子形態である賦形剤の湿潤混合物中にない賦形剤、すなわち粒子形態である賦形剤の湿潤混合物に追加して圧縮用混合物中に添加してよい賦形剤が、

・ 1% 乃至 5% のフロー剤、

・ 1% 乃至 5% の潤滑剤、

・ 0% 乃至 5% の香味剤及び / または着色料

を含む群から選択され、

前記フロー剤及び潤滑剤が請求項 5 に記載のものであり、前記パーセント表記は、圧縮用混合物の総質量に対する質量パーセントであることを特徴とする、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

圧縮用混合物が、

・ 5% 乃至 40% の、有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子；

・ 55% 乃至 95% の、粒子形態の賦形剤の湿潤混合物；

・ 0% 乃至 10% の、粒子形態の賦形剤の湿潤混合物中には存在しない賦形剤

を含み、

前記パーセント表記は、圧縮用混合物の総質量に対する質量パーセントであることを特徴とする、請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

圧縮用混合物が、0.1% 乃至 6% の範囲の残留湿分もしくは水分含量を有することを特徴とする、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 9】**

圧縮用混合物が、8乃至22kN（k ニュートン）の範囲の圧縮力を用いて圧縮されることを特徴とする、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

圧縮工程の後に得られる錠剤の乾燥が、35乃至65 の範囲の温度で、30分間乃至3時間に亘って行われることを特徴とする、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、薬剤の分野、とりわけガレンの分野に関する。

10

**【背景技術】****【0002】**

本発明の主題は、圧縮成形によって得られる口腔分散性錠剤である。

**【0003】**

口腔分散性錠剤は、口内で唾液と接触して初めて、一般的には60秒未満で崩壊もしくは溶解する固体形態である。

**【0004】**

口腔分散性錠剤は、増加中のガレン形態であり、これは近年大いに発展している。その理由は、口腔分散性錠剤が多くの利点を備え、嚥下が困難な患者、例えば小児及び年配者に特に好適なことである。しかしながら、これらの人々のみが嚥下障害を呈するわけではなく、なぜなら人口の約30乃至50%がこの問題に悩まされているためである。多くの成人、特に精神疾患を患う患者、のみならず甲状腺疾患、パーキンソン病、免疫系不全疾患（AIDS）、胃腸管逆流を患う患者、並びに悪心、吐き気または乗り物酔いに苦しむ患者もまた悩まされている。口腔分散性錠剤は、水をすぐに利用できない、とりわけ旅行中の人々にとっても好適である。前記錠剤の別の利点は、その利用が実用的且つ目立たない点である。

20

**【0005】**

迅速な崩壊を可能にするために、口腔分散性錠剤は、多孔質構造を有し、従来の錠剤よりも低圧で圧縮されており、その欠点は、これらがより脆性で取り扱いが困難なことである。

30

**【0006】**

口腔分散性錠剤を得るための多数の方法が、近年開発されている。

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0007】**

【特許文献 1】 WO 03/039520

【特許文献 2】 US5501861

【特許文献 3】 US6743443

【特許文献 4】 FR91/09245

【特許文献 5】 FR97/04234

40

【特許文献 6】 FR98/06384

【特許文献 7】 FR0014803

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0008】**

しかしながら、現在でも依然として口腔分散性錠剤の産業開発を制限するいくつかの特性、とりわけ、それらの過度の摩損度及びそれらが時として有する不快な味及び口当たりが存在する。

**【0009】**

しかるに、口腔分散性錠剤は、依然として、特にその実用的且つ迅速な使用のために患

50

者が高く評価する広く受け入れられた形態であるが、出願人が行った研究によれば、錠剤の味及び口当たりは患者にとって最も重要なパラメーターであり、したがって不快な味及び/または不快な口当たりは薬物治療の服薬不履行の主要な要因の一つとなり、よって失敗をもたらす。

【0010】

このように、本発明の目的の一つは、口内における心地よい口当たり及び/または好ましい味を有する口腔分散性錠剤を得ることである。

【0011】

とりわけ、本発明の目的の一つは、60秒未満、好ましくは40秒未満、さらに好ましくは30秒未満の口内崩壊時間を有し、十分な摩損度を有し、一方では同時に好ましい味及び口当たりを有する口腔分散性錠剤を得ることである。

10

【0012】

特許出願WO 03/039520においては、記載された口腔分散性錠剤は、「直接圧縮」法によって得られ、その主な工程は図1にまとめられている。しかしながら、この直接圧縮法は、とりわけこの方法によって得られる錠剤の摩損度及び崩壊時間については、必ずしも完全に満足できるものとは限らない。

【課題を解決するための手段】

【0013】

出願人は、驚くべきことに、当業者に圧縮成形として既知の方法によって調製することにより、上述の非常に満足のいく特性を有する口腔分散性錠剤が得られることをここに見出した。

20

【0014】

成形は、錠剤が、湿潤粉末の圧縮、ゲルの固化、または溶媒の蒸発により形成される方法である。これら三つの場合では、錠剤の乾燥または溶媒の蒸発は、錠剤の形成後に起こる。三つの異なる成形方法：圧縮成形、熱成形、及び非真空凍結乾燥が存在する。

【0015】

従来、圧縮成形法は、湿潤混合物の圧縮に基づいている。この方法にはいくつかの工程が含まれ、粉末混合物が水性-アルコール性溶媒で加湿され、その後この湿潤混合物が直接圧縮において用いられるよりも低い圧縮力で圧縮され、これにより非常に多孔質の構造がもたらされる。かくして得られた錠剤の高い多孔性により、非常に迅速な(5乃至15秒間での)崩壊が可能である。錠剤は、その後溶媒を排除するために乾燥させる。

30

【0016】

圧縮成形法は、通常、迅速な崩壊にも貢献し、且つ好ましい味及び口当たりをもたらす、可溶性賦形剤(サッカライド)を使用する。硬度は、製剤毎に大幅に異なってよい。これは、調整が困難なパラメーターであるが、直接圧縮において得られるものよりも高い硬度が得られることが判明するであろう。

【0017】

特許US5501861においては、圧縮成形法が開発され、ここでは有効成分、澱粉、及び糖の湿潤混合物が圧縮されて、製造に十分な硬度及び1分未満の崩壊時間を有する多孔質錠剤が得られていた。同様の方法が、特許US6743443においても開発されていた。

40

【0018】

出願人が行った研究により、口腔分散性錠剤が(1)圧縮成形により調製され、(2)これらが湿潤賦形剤の所与の処方、好ましくは湿潤粒子のものであった場合、前記錠剤は硬度、摩損度、及びさらに口当たり(並びに当然ながら崩壊時間についても)特に有利な特性を有することを発見できた。

【0019】

第一の主題によれば、本発明は、30乃至80N、好ましくは40乃至75Nの硬度、1%未満、好ましくは0.5%未満の摩損度、及び、60秒未満、好ましくは40秒未満の口内崩壊性を有する口腔分散性錠剤であって、被覆された微結晶もしくは微粒子形態の有効成分と、希釈剤、崩壊剤、甘味料、結合剤、フロー剤、保湿剤もしくは湿潤剤、潤滑剤、香味剤、着色

50

料、及びこれらの混合物を含む群より選択される賦形剤混合物とを含み、前記賦形剤混合物が粒子形態であって、以下の工程：

- ・ 賦形剤混合物を湿潤化して、0.5%乃至7%、好ましくは1%乃至5%、更に好ましくは2%乃至4%の残留湿分もしくは水分含量を有する、好ましくは粒子形態に準備する工程；
  - ・ 有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子を準備する工程；
  - ・ 上記の通り準備した有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子と賦形剤の湿潤混合物とを混合する工程（前記賦形剤混合物は好ましくは粒子形態である）；
  - ・ フロー剤、潤滑剤、香味剤、甘味料、着色料、及びこれらの混合物を含む群から選択される賦形剤を、上記の通り準備した、圧縮用湿潤混合物に添加する任意の工程；
  - ・ 上記の通り準備した、圧縮用混合物を圧縮して錠剤を得る工程；
  - ・ かくして得られた錠剤を乾燥させる任意の工程
- を含む圧縮成形によって得られることを特徴とする、口腔分散性錠剤に関する。

10

【0020】

賦形剤の湿潤混合物は、湿潤粉末の形態または湿潤粒子の形態のいずれかであってよい。

【0021】

「賦形剤の湿潤混合物」または「湿潤賦形剤の混合物」なる語は、同様の意味を有し、以下の本明細書中で異同なく使用されうる。

【0022】

賦形剤の湿潤混合物が湿潤粒子の形態である場合、錠剤調製の際に混合物の圧縮特性が改善される。しかるに、本発明によれば、賦形剤の湿潤混合物は、好ましくは賦形剤の湿潤粒子の形態である。

20

【0023】

「湿潤」なる語は、賦形剤の混合物を湿潤させる工程を意味する。本願の方法のこの第一工程は、格段に大量の溶媒を使用して混合物を湿潤させ、混合物の粒径を増大させることを含む湿式造粒法とは区別される。湿式造粒法の間には、粒子の乾燥工程が、混合物の圧縮の前にさらに必要である。

【0024】

本発明の目的のためには、口腔分散性錠剤とは、口内で唾液と接触して初めて、水の供給なしに、また咀嚼もなしに、60秒未満、好ましくは40秒未満、さらに好ましくは30秒未満で崩壊もしくは溶解して、嚥下が容易な懸濁物を形成する錠剤である。

30

【0025】

口内における崩壊時間は、一方の、錠剤が口内で唾液と接触させられた瞬間から、他方の、唾液と接触した錠剤の崩壊によりもたらされる懸濁物が嚥下される瞬間までの時間に相当する。この崩壊時間は、in vivo崩壊時間に相当する。

【0026】

本発明による口腔分散性錠剤のin vivo崩壊時間を測定することも可能である。この崩壊時間は、欧州薬局方2.9.1に従ってErweka ZT 31機で、あるいはまたは欧州薬局方2.9.1に相当する錠剤の崩壊時間を測定するための他のあらゆる機器で、測定される。本発明による錠剤のin vivo崩壊時間は、10乃至20秒間である。

40

【0027】

圧縮成形によって得られる錠剤は、直接圧縮によって得られるものと同程度に硬いが、これらは直接圧縮によって得られるものよりも迅速に崩壊するという利点を有する。

【0028】

本発明の有利な実施態様によれば、賦形剤混合物は、少なくとも一つの保湿剤を含む。

【0029】

本発明によれば、「保湿剤」なる語は、「湿潤剤」と同等の意味を有し、以下の本明細書中で異同なく使用されうる。

【0030】

本発明の有利な実施態様によれば、保湿剤は、ポロキサマー、好ましくは「ポロキサマ

50

ー188」または「ポロキサマー407」、マクロゴール、マクロゴールグリセリド、ポリソルベートを含む群から選択され、前記保湿剤が、好ましくはマクロゴールグリセリド、例えばステアロルマクロゴール-32グリセリドまたはGelucire(登録商標)44/14の名称で市販のラウロイルマクロゴール-32グリセリドである。

【0031】

本発明の有利な実施態様によれば、好ましくは粒子の形態である賦形剤混合物は、  
・65%乃至90%、好ましくは70%乃至80%の、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、及びこれらの混合物を含む群から選択される希釈剤（この希釈剤は、好ましくはMannitol 60の名称で市販のマンニトールである）；

・2%乃至25%、好ましくは10%乃至20%の、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム（AcDiSol(登録商標)）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（Explotab(登録商標)）、及びこれらの混合物を含む群から選択される崩壊剤（この崩壊剤は、好ましくはPolyplasdone(登録商標)XLの名称で市販のクロスボビドンである）；

・1%乃至8%、好ましくは3%乃至5%の、アスパルテム、アセスルファムカリウム、ナトリウムサッカリン、スクラロース、およびそれらの混合物を含む群から選択される甘味料（この甘味料は、好ましくは、アスパルテムである）；

・3%乃至10%、好ましくは5%乃至8%の、弱置換ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、マルトデキストリン、及びこれらの混合物を含む群から選択される結合剤（この結合剤は、好ましくはL-HPC LH 21の名称で市販のアラビアゴム及び／またはヒドロキシプロピルセルロースである）；

・0%乃至5%、好ましくは1%乃至3%の、シリカ、好ましくはSyloid(登録商標)244 FPの名称で市販のもの、疎水性コロイド状シリカ、好ましくはAerosil(登録商標)R 972の名称で市販のもの、沈降シリカ、好ましくはAerosil(登録商標)200の名称で市販のもの、及びこれらの混合物を含む群から選択されるフロー剤；

・0%乃至5%、好ましくは0.1%乃至3%の保湿剤（この保湿剤は、前述の通りである）；

・0%乃至5%の潤滑剤（この潤滑剤は、好ましくは、フマル酸ステアрилナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムを含む群から選択される親水性潤滑剤であり、前記親水性潤滑剤は、好ましくは、例えばPruv(登録商標)の名称で市販のステアシルフマル酸ナトリウムである）；

・0%乃至8%、好ましくは0.5%乃至4%の、香味剤及び／または着色料；

・全体を100%とする量の水

を含み、

前記パーセント表記は、賦形剤混合物の総質量に対する質量パーセントであって、前記賦形剤混合物は、好ましくは粒子形態である。

【0032】

好ましくは粒子の形態である賦形剤混合物の構成に配合してよい香味剤及び着色料は、薬学的に許容されるものから選択される。これらは、口腔分散性錠剤に所望される官能特性に従って、また有効成分の後味を最もよくマスキングするように選択される。

【0033】

本発明の特段の実施態様によれば、好ましくは粒子の形態である賦形剤の湿潤混合物の調製は、好ましくは粒子形態である賦形剤を、水、水性湿潤化溶液、保湿もしくは湿潤化剤、アルコール性溶液、及びこれらの混合物を含む群から選択される湿潤化溶液を使用して湿潤化することにより実施され、前記湿潤化溶液が、0.5%乃至7%、好ましくは1%乃至5%、さらに好ましくは2%乃至4%の範囲の残留湿分を有する、好ましくは粒子形態の賦形剤混合物が得られる量で、好ましくは粒子形態である賦形剤混合物中に導入される。

【0034】

しかるに、本発明によれば、賦形剤の湿潤混合物とは、0.5%乃至7%、好ましくは1%乃至5%、さらに好ましくは2%乃至4%の範囲の残留湿分を有する賦形剤混合物を意味する。

【0035】

以上及び以下の本明細書中では、賦形剤混合物が粒子の形態である場合には、賦形剤の湿潤混合物は明らかに賦形剤の湿潤粒子を意味する。

【0036】

残留湿分は、Karl Fisher法によるかまたは乾燥バランス（80 にて15分間）を用いて測定される。

【0037】

有利には、湿潤溶液は、水性湿潤溶液及び保湿剤を含み、前記保湿剤が、Gelucire(登録商標)44/14の名称で市販のラウロイルマクロゴール-32グリセリドである。

【0038】

別の有利な実施態様では、湿潤溶液は、水及び以上に規定される保湿剤を含む。

10

【0039】

別の有利な実施態様では、水が、湿式造粒法のための湿潤溶液として使用される。

【0040】

本発明の特段の実施態様によれば、口腔分散性錠剤の所定の賦形剤は、好ましくは粒子の形態である賦形剤の湿潤混合物中には存在せず、好ましくは粒子の形態である賦形剤の湿潤混合物に加えて、圧縮用混合物中に添加される。これらの賦形剤は、

- ・1%乃至5%、好ましくは2%乃至4%のフロー剤、
- ・1%乃至5%、好ましくは2%乃至4%の潤滑剤、
- ・0%乃至5%、好ましくは0.5%乃至4%の香味剤及び/または着色料

を含む群から選択され、

20

前記フロー剤及び潤滑剤が以上に規定される通りであり、前記パーセント表記は、圧縮用混合物の総質量に対する質量パーセントである。

【0041】

このように、所定の賦形剤、フロー剤、潤滑剤、香味剤及び/または着色料などは、

・賦形剤の湿潤混合物の調製中、例えば賦形剤の湿潤（粒状化）粒子の製造中及び/または

は、  
・圧縮用混合物の調製中に混合することによる、賦形剤の湿潤粒子の製造後に導入してよい。

【0042】

本発明の有利な実施態様によれば、圧縮用混合物は、

30

・5%乃至40%、好ましくは10%乃至30%、さらに好ましくは15%乃至25%の、有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子；  
・55%乃至95%、好ましくは65%乃至85%、さらに好ましくは70%乃至80%の、好ましくは粒子形態の賦形剤の湿潤混合物；  
・0%乃至10%、好ましくは1%乃至7%、さらに好ましくは2%乃至5%の、好ましくは粒子形態の賦形剤の湿潤混合物中には存在しない賦形剤  
を含み、  
前記パーセント表記は、圧縮用混合物の総質量に対する質量パーセントである。

【0043】

本発明によれば、圧縮用混合物は、0.1%乃至6%、好ましくは2%何し3%の範囲の残留湿分もしくは水分含量を有する。

40

【0044】

本発明の別の有利な実施態様によれば、圧縮用混合物は、8乃至22kN（kニュートン）、好ましくは10乃至20kN、さらに好ましくは12乃至18kNの範囲の圧縮力を用いて圧縮される。

【0045】

本発明の別の有利な実施態様によれば、圧縮工程の後に得られる錠剤の乾燥は、35乃至65、好ましくは45乃至55の範囲の温度で、30分間乃至3時間、好ましくは1乃至2時間に亘って行われる。

【0046】

50

指標として、乾燥前の本発明の口腔分散性錠剤は、45乃至80N、好ましくは50乃至75Nの範囲の硬度を有し、その一方で、乾燥後には30乃至70N、好ましくは30乃至65Nの範囲の硬度を有する。

【0047】

硬度の測定方法は、欧州薬局方2.9.8に基づく。

【0048】

指標として、乾燥前の本発明の口腔分散性錠剤は、0.8%未満、好ましくは0.2乃至0.7%の範囲の摩損度を有し、その一方で、乾燥後には、0.4%未満、好ましくは0.1乃至0.3%の範囲の摩損度を有する。

【0049】

摩損度は、欧州薬局方（第7版、第2.9.7.章）に記載の方法に従って、Erweka TA 10で測定される。この十分な摩損度のために、特段の用心を必要とせず、非常に迅速に実施可能な、錠剤の輸送及び実装のための従来の工業的方法を使用することが可能である。

【0050】

本発明の別の主題は、

- ・賦形剤混合物を湿潤化により準備する工程（前記賦形剤混合物は、このましくは粒子の形態であり、前記賦形剤混合物は、希釈剤、崩壊剤、甘味料、結合剤、フロー剤、保湿剤もしくは湿潤剤、潤滑剤、香味剤、着色料、及びこれらの混合物を含む群より選択され、前記賦形剤混合物は、0.5%乃至7%、好ましくは1%乃至5%、より好ましくは2%乃至4%の範囲の残留湿分もしくは水分含量を有する）；

- ・有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子を準備する工程；
- ・一方の有効成分の被覆された微結晶もしくは微粒子と、他方の賦形剤の湿潤混合物とを混合する工程（前記賦形剤の湿潤混合物は、賦形剤の湿潤粒子形態である）；
- ・フロー剤、潤滑剤、香味剤、甘味料、着色料、及びこれらの混合物を含む群から選択される賦形剤を、上記の通り準備され、圧縮用湿潤混合物に添加する任意の工程；
- ・上記の通り準備した、圧縮用混合物を圧縮して錠剤を得る工程；
- ・かくして得られた錠剤を乾燥させる任意の工程

を含む、口腔分散性錠剤の調製方法である。

【0051】

本発明の調製方法において使用される前記賦形剤、特に前記希釈剤、崩壊剤、甘味料、結合剤、フロー剤、保湿剤、潤滑剤、香味剤、及び着色料は、これらの性質及び／または量に関して前述の規定の通りである。

【0052】

本発明の方法の有利な実施態様によれば、賦形剤混合物は、ポロキサマー、好ましくは「ポロキサマー188」または「ポロキサマー407」、マクロゴール、マクロゴールグリセリド、ポリソルベートを含む群から選択される少なくとも一つの保湿剤を含み、前記保湿剤は、好ましくはマクロゴールグリセリド、例えばステアロールマクロゴール-32グリセリドまたはGelucire(登録商標)44/14の名称で市販のラウロイルマクロゴール-32グリセリドである。

【0053】

本発明の方法の別の有利な実施態様によれば、好ましくは粒子形態である賦形剤の湿潤混合物の調製は、水、水性湿潤化溶液、保湿剤、アルコール性溶液、及びこれらの混合物を含む群から選択される湿潤化溶液を使用して賦形剤混合物を湿潤化することにより実施され、前記湿潤化溶液は、以上に規定される残留湿分を有する混合物が得られる量で賦形剤混合物中に導入され、賦形剤の前記湿潤混合物は、好ましくは湿潤粒子の形態である。

【0054】

本発明はまた、・30乃至80N、好ましくは40乃至75Nの範囲の硬度、  
・1%未満、好ましくは0.5%未満の摩損度  
を有することを特徴とする、上述の方法によって得られる口腔分散性錠剤にも関する。

【0055】



本発明の特段の実施態様によれば、以上に規定される口腔分散性錠剤はまた、

- ・口内でのコア効果が皆無またはわずかであり、且つ／または
- ・口内における心地よいテクスチャー及び／または口内における好ましい味を有する。

【 0 0 5 6 】

本発明の目的のためには、「コア効果」なる語は、錠剤の中心部の粒子のより実質的な凝集を特徴づけるが、錠剤の中心部の粒子はより長く硬度を維持し、口内に残る一方で、錠剤の外部層はより迅速に崩壊する。

【 0 0 5 7 】

しかるに、コア効果が存在するならば、口内における崩壊時間は延長される。好ましくは、コア効果はできるだけ抑えられるべきである。

【 0 0 5 8 】

本発明の目的のためには、心地よい口当たりとは、口内における心地よいテクスチャー、すなわち、粘つくまたは粒状の感触のないこと、及び／または口内における好ましい味を意味する。

【 0 0 5 9 】

例示のために、本発明の口腔分散性錠剤は、

- ・200乃至600mg、好ましくは300乃至500mgの範囲の質量、
- ・1乃至5mm、好ましくは2乃至4mmの範囲の厚さ、
- ・8乃至14mm、好ましくは9乃至12mmの範囲の直径

を有する。

【 0 0 6 0 】

しかるに、こうした錠剤は、嚥下するには大き過ぎるが、口腔中、舌上には容易に配置することができ、ここで唾液の存在により、また口が閉じられている場合には舌と口蓋との間にかかる自然な圧力の存在により、前記錠剤は崩壊する。

【 0 0 6 1 】

別の実施態様によれば、錠剤は、より少量の有効成分が投与されるように、この錠剤を分割することのできる少なくとも一つの刻み目を含んでよい。

【 0 0 6 2 】

本発明の口腔分散性錠剤は、微結晶の形態であるかまたは粒状化してよい、あらゆるタイプの有効成分の使用のために好適である。

【 0 0 6 3 】

例示のために、有効成分は、胃腸鎮静剤、制酸剤、鎮痛剤、抗炎症剤、冠状動脈血管拡張剤、末梢および脳血管拡張剤、抗感染症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、抗がん剤、抗不安剤、神経弛緩剤、中枢神経系の興奮剤、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、下痢止め剤 (antidiarrhetics)、緩下薬、栄養補助食品、免疫抑制剤、低コレステロール剤 (hypocholesterolemiant)、ホルモン、酵素、鎮痙薬、抗狭心症剤、心臓リズムに影響を与える薬剤、動脈性高血圧の治療に用いられる薬剤、抗片頭痛剤、血液凝固に影響を与える薬剤、抗てんかん剤、筋弛緩剤、糖尿病の治療に使用される薬剤、甲状腺機能不全の治療に使用される薬剤、利尿剤、食欲抑制剤、抗喘息剤、去痰剤、鎮咳薬、粘液調節剤 (mucoregulators)、充血除去剤、催眠剤、嘔吐抑制剤、造血剤、尿酸排泄剤、植物抽出物及び造影剤を含む群より選択してよい。

【 0 0 6 4 】

本発明の口腔分散性錠剤は、その摂取が容易であることに鑑みて、小児または年配の人に企図される治療において有用な有効成分に特に好適である。

【 0 0 6 5 】

有効成分粒子は、10乃至500  $\mu\text{m}$ の範囲のサイズを有する。

【 0 0 6 6 】

有効成分の微結晶または微粒子の被覆は、特許出願FR91/09245、FR97/04234、FR98/06384、及びFR0014803に記載された方法のいずれか一つによって実施してよい。

10

20

30

40

50

## 【0067】

機能性被覆層の組成は、味のマスキング及び／または有効成分の放出に関して所望の特性の関数として選択される。

## 【0068】

本発明の好ましい実施態様によれば、賦形剤混合物が粒子の形態である場合には、前記粒子は、被覆された微結晶もしくは微粒子の寸法に対して、+30%乃至-30%、好ましくは+10%乃至-10%の平均粒径を有する。

## 【0069】

有利な実施態様によれば、本発明の口腔分散性錠剤は、有効成分の被覆された微結晶または微粒子の平均径が、100  $\mu\text{m}$ 乃至500  $\mu\text{m}$ 、好ましくは200  $\mu\text{m}$ 乃至400  $\mu\text{m}$ であり、賦形剤粒子のサイズが、70  $\mu\text{m}$ 乃至650  $\mu\text{m}$ 、好ましくは180  $\mu\text{m}$ 乃至440  $\mu\text{m}$ であるようなものである。

10

## 【0070】

本発明は、以下の非限定的且つ純粹に例示目的の実施例並びに図面に照らして、より明確に理解されるであらう。

## 【0071】

以下の本文中では、下記の略語が使用される。

AP：有効成分

ODT：「経口分解性錠剤」、すなわち口腔分散性錠剤

FTもしくはODT FT：参照Flashatb(登録商標)、口腔分散性錠剤（直接圧縮によるもの）

20

DCもしくはODT DC：直接圧縮によって得られる口腔分散性錠剤

HumもしくはODT Hum：本発明の方法によって得られる口腔分散性錠剤

RH：残留湿分・水分含量

KF：カール・フィッシャー

LOD：「乾燥における損失」

m/m：質量／質量

Ave：平均

ND：未完

## 【0072】

図1～5により、一方では口腔分散性錠剤の調製のための従来技術の方法を詳説することができ、他方では以下の実施例を詳説することができる。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0073】

【図1】図1は、本出願人により出願された特許出願WO 03/039520で使用された直接圧縮法における主な工程を示す。

【図2】図2は、本発明による圧縮成形法を示す。

【図3】図3は、50Nの硬度を有する「FT」、「DC」、及び「Hum」口腔分散性錠剤の摩損度及びin vivo崩壊時間を示す。

【図4】図4は、70Nの硬度を有する「FT」及び「Hum」口腔分散性錠剤の摩損度及びin vivo崩壊時間を示す。

40

【図5】図5は、50Nの硬度を有する「FT」、「DC」、及び「Hum」口腔分散性錠剤のin vivo試験（コア効果、in vivo口当たり及び崩壊時間）の結果を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0074】

（実施例）

以下に試験された全てのODTは偽薬である。しかしながら、有効成分を擬態するために、20%の「Neutrals」、すなわち、有効成分の被覆された粒子の「偽薬」であって、500乃至600  $\mu\text{m}$ の範囲の直径を有するものをODT中に導入した。

## 【0075】

とりわけ、出願人によってODT中に使用された全ての有効成分は、その味をマスクする

50

ために被覆されており、このことが比較的大きな粒径の原因である。Neutralsの特定の等級は、産業上の入手可能性に基づいて選択された。

【 0 0 7 6 】

本明細書中に異同なく「Flashatb(登録商標)」と記載される、特許出願W0 03/039520で直接圧縮により得られた口腔分散性錠剤である、FTもしくはODT FTは、本発明のODT(本明細書中にHumもしくはODT Humとして記載)とこれらを比較できるように調整される。

【 0 0 7 7 】

(実施例1(比較例):直接圧縮による「ODT FT」の調製)

原料及び方法

ODT FTに使用される出発物質を表1に示す。

10

【 0 0 7 8 】

【表1】

表1:

名称	製造元	作用
Neutrals 500/600	NP Pharm	AP 偽薬
Pearlitol® SD 200 and 160C	Roquette	希釈剤
Polyplasdone® XL	ISP	崩壊剤
アスパルテーム	Ajimoto	甘味料
Syloid® 244 FP	Grace Davison	フロー剤
ステアリン酸マグネシウム	Peter Greven	潤滑剤

20

【 0 0 7 9 】

混合物の調製は、Lodige型FM 50 E機(プラウシェア(ploughshare)造粒機)中で、次いでFrogerais 27もしくは60 L立方ミキサー中で行われる。

30

乾燥は、穿孔トレイを備えたBinder APT.line(登録商標)FPオープン中で行われる。

混合物は、機械的送り補助を備えたFette P1200輪転機で圧縮される。

錠剤の質量、厚さ、及び硬度は、Checkmaster 4 Fette機で制御される。

摩損度は、欧州薬局方(第7版、第2.9.7.章)に記載の方法に従って、Erweka TA 10機で測定される。

in vitro崩壊試験は、Erweka ZT 31機で6つのODT FT錠剤について行われる。

残留湿分の測定は、Karl Fischer Mettler Toledo DL 31機で、また、湿度分析計Mettler Toledo HR 83及びSartorius MA 100機でも行われる。

密度測定は、欧州薬局方(第7.0版、第2.9.3.4.章)に記載の方法に従ってVankel Tap密度測定器で行われる。カールインデックスもまた、欧州薬局方に従って計算される。

40

以下の表2は、ODT FTの圧縮をかけようとする混合物の組成を表す。

【 0 0 8 0 】

## 【表 2】

表 2: ODT FT

名称	パーセンテージ
Neutrals 500/600	20.0
Pearlitol® SD 200	42.0
Pearlitol® 160C	26.5
Polyplasdone® XL	7.0
アスパルテーム	2.0
Syloid® 244 FP	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計	100.0

10

20

## 【 0 0 8 1 】

参照ODT FTは、直接圧縮により製造される。混合物は、Fette P1200輪転機で、ベベルタイプの平坦で丸い直径12mmのパンチを伴って圧縮される。目標とされる硬度の値は、50及び70Nである。

## 【 0 0 8 2 】

得られる錠剤の質量、厚さ、硬度、摩損度、及び崩壊時間が測定される。質量、厚さ、及び硬度の測定は、直径12mmの錠剤10個に行われる。

## 【 0 0 8 3 】

in vivo試験をODT FTについて行った。これらの試験は、11名の成人のボランティアによって行われた。各ボランティアは、平均4乃至6の錠剤で、必要に応じて各摂取の間に飲んでもよいこととして試験した。各錠剤を、3名の人によって試験した。

30

## 【 0 0 8 4 】

評価したパラメーターは、

- ・口内におけるin vivo崩壊時間（時計により測定）、
- ・コア効果の有無、
- ・口当たり

である。

## 【 0 0 8 5 】

結果及び説明

以下の表 3 は、与えられた圧縮力の関数としてのODT FT（その組成は表 2 に示される）の特徴が示される。

40

## 【 0 0 8 6 】

## 【表 3】

表 3: ODT FT

硬度(N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊 (s)		混合物の フロー
						最短	最長	
46	11.0	0	447	3.46	0.41	12.7	17.7	良好
73	15.7	0	445	3.33	0.15	16.2	21.9	

10

## 【 0 0 8 7 】

以下の表 4 は、（直接圧縮によって得られた）前記ODT FTについてのin vivo試験を示す。

## 【 0 0 8 8 】

## 【表 4】

表 4

口内における崩壊 (s)	コア効果	口当たり
33	大	崩壊開始 遅い

20

## 【 0 0 8 9 】

口内では、錠剤は、大きなコア効果、非常に心地よい口当たりを有するが、崩壊時間が十分であるにもかかわらず崩壊の開始は遅い。

## 【 0 0 9 0 】

## （実施例 2）

使用される出発物質を以下の表 5 に示す。

30

## 【 0 0 9 1 】

【表 5】

表 5

名称	製造元	作用
Neutrals 500/600	NP Pharm	AP 偽薬
Mannitol 60	Roquette	希釈剤
Polyplasdone® XL	ISP	崩壊剤
アスパルテーム	Ajimoto	甘味料
Syloid® 244 FP	Grace Davison	フロー剤
Aerosil® R 972	Evonik	フロー剤
L-HPC LH 21	Seppic	結合剤及び崩壊剤
Pruv®	JRS Pharma	親水性潤滑剤
Aerosil® 200	Evonik	フロー剤
アラビアゴム	Carlo Erba	結合剤
Gelucire® 44/14	Gattefossé	保湿剤
AcDiSol®	FMC Biopolymer	崩壊剤
Explotab®	JRS Pharma	崩壊剤

## 【 0 0 9 2 】

使用される機器は、上記実施例 1 に記載のものと同様である。

## 【 0 0 9 3 】

粒子の形態の混合物はLodige機で準備され、その後圧縮のための賦形剤が、外部相（Syloid(登録商標)、Aerosil(登録商標)、及びPruv(登録商標)）として、Neutrals 500/600 と共に加えられる。この混合物は、12mmのパンチ（丸く平坦なベベルタイプ）を使用して圧縮される。

## 【 0 0 9 4 】

各試験について、50及び70Nの硬度の値が目標とされる。

## 【 0 0 9 5 】

得られる各タイプの錠剤について、質量、厚さ、硬さ、摩損度、及び崩壊時間が測定される。質量、厚さ、及び硬度の測定は、錠剤10個に行われる。

## 【 0 0 9 6 】

直接圧縮試験については、バッチの径が小さいために摩損度及び崩壊の試験は、一回のみ行われた。

## 【 0 0 9 7 】

以下の全ての湿式試験については、同一のバッチを用いて試験は三回行われた。錠剤は、これらを湿分から保護するためにガラス瓶に貯蔵される。

## 【 0 0 9 8 】

in vivo試験については、その方法は実施例 1 に記載のものと同様である。

## 【 0 0 9 9 】

これらの出発物質を用いて、ODT DC錠剤は直接圧縮によって調製され（比較のため）、本発明による錠剤は圧縮成形によって調製された。

## 【 0 1 0 0 】

（ODT DC（比較用）の調製）

表 6 は、この組成（％）の圧縮用混合物によればODC DCが得られることを示し、この混合物の相対湿分は表 7 に示される。

## 【 0 1 0 1 】

## 【表 6】

表 6: ODT DCs

名称	パーセンテージ
Neutrals 500/600	20.00
Mannitol 60	53.00
Polyplasdone XL	13.40
アスパルテーム	4.50
L-HPC LH 21	4.70
Syloid® FP 244	0.90
Aerosil® R 972	2.00
Pruv®	1.50
合計	100.00

10

20

30

## 【 0 1 0 2 】

## 【表 7】

表 7

	LOD (%)	KF (%)
圧力をかけようとする混合物	1.4	1.5

## 【 0 1 0 3 】

圧縮は、実施例 1 のものと同タイプの機器にて、50Nまたは70Nの硬度を目標とするため  
に二種類の異なる圧縮力で行われる。

40

実施例 1 と同様の試験が行われた。

## 【 0 1 0 4 】

以下の表 8 は、（直接圧縮によって得られる）ODT DCの特徴を示す。

## 【 0 1 0 5 】

## 【表 8】

表 8

硬度(N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊 (s)	
						最短	最長
46	20.0	0	457	3.41	0.50	21	24

10

## 【0106】

in vivo試験の結果が表9に示される。

## 【0107】

## 【表9】

表 9: ODT DC

口内における崩壊 (s)	コア効果	口当たり
30	大	崩壊時間長、わずかに粘つく

20

## 【0108】

(本発明(圧縮成形法)による錠剤の調製)

直接圧縮試験のものと同様の製剤を、但し、この場合は加湿法(Hum)を用いて再度製造する。圧縮用混合物を、Neutrals 500/600と混合した湿潤粒子の形態の賦形剤の湿潤混合物から調製する。

## 【0109】

賦形剤の一部が粒子を形成し、賦形剤の別の一部(すなわち賦形剤粒子を形成しない部分)は外部相として添加される。

30

## 【0110】

第一段階では、表10に記載されるパーセンテージ組成を有する賦形剤粒子が調製される。

## 【0111】

残留湿分(RH)の値3%が、賦形剤粒子についての目標とされる。水は少量ずつ、常にLODを制御しつつ、所望のRH値(3%)が得られるまで徐々に加えられる。

## 【0112】



## 【表 1 0】

表 10

名称	パーセンテージ (乾燥抽出物)	パーセンテージ
Mannitol 60	71.14	69.59
Polyplasdone XL	17.85	17.46
アスパルテーム	3.36	3.29
L-HPC LH 21	6.31	6.17
Syloid FP 244	1.34	1.31
水		2.22
合計	100	100

10

20

## 【 0 1 1 3】

その後、賦形剤粒子は、Neutrals 500/600及び追加の賦形剤と混合され、圧縮用混合物が得られる。そのパーセンテージ組成は表 1 1 に示される。

## 【 0 1 1 4】

## 【表 1 1】

表 11

名称	パーセンテージ
Neutrals 500/600	20.09
Mixture of excipients in the form of grains	76.00
<b>Syloid FP 244</b>	1.95
Pruv®	1.95
合計	100.00

30

## 【 0 1 1 5】

以下の表 1 2 には、湿潤粒子の形態の湿潤賦形剤の混合物並びに圧縮用混合物について測定された残留湿分が示される。それらの組成は、表 1 1 及び 1 2 にそれぞれ示される。

40

## 【 0 1 1 6】

## 【表 1 2】

表 12

	LOD (%)	KF (%)
粒子の形態の賦形剤混合物	3.0	2.9
圧縮用混合物	2.6	2.7

## 【0 1 1 7】

10

全ての加湿試験について、錠剤のRHの値は、Karl Fischer法を利用して測定される。

## 【0 1 1 8】

残留湿分は、乾燥なしの錠剤（未乾燥ODT Hum）について約3%であり、2時間に亘って乾燥させた錠剤（乾燥ODT Hum）については約1.5%である。

## 【0 1 1 9】

圧縮用混合物は、実施例1と同様の機器を用い、50Nまたは70Nの硬度値を達成するために二種類の異なる圧縮力で圧縮される。錠剤の硬度は、圧縮機を出た錠剤について、あるいは50 での1時間または2時間に亘る乾燥の後に、測定される。

## 【0 1 2 0】

以下の表13には、本発明のODT Humの特徴が示されるが、前記特徴は、与えられた圧縮力（12.5 kNまたは16.4 kN）及び乾燥時間（0、1、または2時間）に依存する。

20

## 【0 1 2 1】

## 【表 1 3】

表 13

硬度 (N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊. (s)		カール インデックス
						最短	最長	
48	12.5	0	450	3.26	0.69	13.6	15.8	21
43		1	444	3.27	0.43	13.6	16.5	
41		2	444	3.26	0.48	14.4	16.2	
73	16.4	0	450	3.16	0.22	13.7	17.6	
59		1	443	3.16	0.13	15.8	20.1	
56		2	439	3.42	0.07	16.0	17.8	

30

40

## 【0 1 2 2】

表14は、50NのODT Hum錠剤についてのin vivo試験を示す。

## 【0 1 2 3】

## 【表 14】

表 14: ODT Hum 50 N

硬度(N)	乾燥時間 (h)	口内における崩壊 (s)	コア効果	口当たり
50	0	26	わずかもしくはなし	粒子状でなく心地よい
	2	24	小	粘つきわずかにより強い

10

## 【0124】

直接圧縮法 (ODT DC) 及び加湿法 (ODT Hum) によって得られる様々な錠剤は、その摩損度、口の中におけるその崩壊時間、コア効果、及び口当たりに関して、互いに、また Flashtab (登録商標) 錠剤 (実施例1の ODT FT) と比較される。前記処理はまた、圧縮力の点からも比較される。

## 【0125】

50N及び70Nの硬度についてそれぞれ示される、摩損度及びin vitro崩壊時間に関して得られた結果は、0、1、または2時間の乾燥後に図3 (50N) 及び図4 (70N) に示される。

20

## 【0126】

50N錠剤 (図3) については、ODT DC及び最後の乾燥なしの ODT Hum (未乾燥 ODT Hum) の摩損度は、ODT FTのものに比べて増大する。

## 【0127】

他方、乾燥後の ODT Hum (乾燥 ODT Hum) の摩損度は、ODT FTのものと同等に維持される。

## 【0128】

同様に、70N錠剤 (図4) については、乾燥後の ODT Hum (乾燥 ODT Hum) の摩損度は、ODT FTのものと同等に維持される。

30

## 【0129】

錠剤のin vitro崩壊時間に関して、50N及び70Nで、直接圧縮によって増大する一方で、過失によって低減されることがわかる。この提言は、錠剤の乾燥後にはより小さい。

## 【0130】

図5には、50Nの ODT FT、ODT DC、及び ODT Humのin vivo試験 (コア効果、口当たり、及びin vivo崩壊時間) の結果が示される。コア効果及び口当たりが、錠剤の乾燥の前後でわずかに変化していた。

## 【0131】

これらの試験からは、加湿による圧縮成形法によれば、有利なことに、  
・錠剤の (できる限り最少化が求められている) コア効果を低減でき、  
・ (できる限り最高であることが求められている) 口当たりを改善できる  
ことが判明した。

40

## 【0132】

さらにまた、口内における崩壊時間のかなり大幅な低減もまた、本発明による錠剤について観察される。結果は、乾燥の前後でもかなり似通っている。

## 【0133】

結論として、本発明の方法によれば、錠剤のin vitro及びin vivo崩壊時間を、その摩損度には影響を与えることなく低減させることができる。この方法によれば、口当たりを改善すると共にコア効果を低減することができるが、これらは患者の良好な服薬順守のためには非常に重要なパラメーターである。

50

## 【 0 1 3 4 】

## ( 実施例 3 )

本発明による錠剤は、Syloid(登録商標)244FPをフロー剤として、湿潤賦形剤粒子中に使用すると同時に圧縮用混合物中に直接使用して、調製される。

## 【 0 1 3 5 】

以下の錠剤 1 5 及び 1 6 は、湿潤粒子の形態の賦形剤の湿潤混合物、並びに圧縮用混合物のパーセンテージ組成をそれぞれ示す。

## 【 0 1 3 6 】

## 【表 1 5】

表 15

名称	パーセンテージ (乾燥抽出物)	パーセンテージ
Mannitol 60	71.14	69.59
Polyplasdone XL	17.85	17.46
アスパルテーム	3.36	3.29
L-HPC LH 21	6.31	6.17
Syloid 244FP	1.34	1.31
水		2.22
合計	100.00	100

## 【 0 1 3 7 】

## 【表 1 6】

表 16

名称	パーセンテージ
Neutrals 500/600	20.09
Wet mixture of excipients (in the form of grains)	76.00
<b>Syloid 244FP</b>	1.95
Pruv®	1.95
合計	100.00

## 【 0 1 3 8 】

以下の表 1 7 は、粒子の形態の賦形剤の湿潤混合物並びに圧縮力をかけようとする混合物について測定された残留湿分値を示し、これらの組成は表 1 5 及び 1 6 にそれぞれ示される。

## 【 0 1 3 9 】

## 【表 17】

表 17:

	LOD (%)	KF (%)
湿潤賦形剤の混合物	3.0	2.9
圧力をかけようとする混合物	2.6	2.7

10

## 【0140】

表 18 は、Syloid(登録商標)244FPをフロー剤として含む乾燥及び未乾燥のODT Humの特徴を、与えられた圧縮力及び乾燥時間の関数として示す。

## 【0141】

## 【表 18】

表 18

硬度(N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊. (s)		混合物の フロー
						最短	最長	
48	12.5	0	450	3.26	0.69	13.6	15.8	改善される
43		1	444	3.27	0.43	13.6	16.5	
41		2	444	3.26	0.48	14.4	16.2	
73	16.4	0	450	3.16	0.22	13.7	17.6	
59		1	443	3.16	0.13	15.8	20.1	
56		2	439	3.42	0.07	16.0	17.8	

20

30

## 【0142】

## (実施例 4)

Syloid(登録商標)244FPをAerosil(登録商標)200で置き換えて、実施例 3 を再現した。

表 23 は、こうして得られたODT Humのin vivo試験を示す。

以下の表 19 及び 20 は、それぞれ、粒子の形態の賦形剤の湿潤混合物と圧縮力をかけようとする混合物とのパーセンテージ組成を示す。

## 【0143】

## 【表 19】

表 19: 賦形剤粒子の処方

名称	パーセンテージ (乾燥抽出物)	パーセンテージ
Mannitol 60	71.14	69.37
Polyplasdone XL	17.85	17.41
アスパルテーム	3.36	3.28
L-HPC LH 21	6.31	6.15
Aerosil® 200	1.34	1.31
Water		2.55
合計	100.00	100.00

## 【0144】

## 【表 20】

表 20: 圧力をかけようとする混合物の処方

名称	パーセンテージ
<u>Neutral 500/600</u>	<u>20.09</u>
<u>Excipient grains</u>	<u>76.00</u>
<u>Aerosil® 200</u>	<u>1.95</u>
<u>Pruv®</u>	<u>1.95</u>
合計	<u>100.00</u>

## 【0145】

以下の表 21 は、粒子の形態の賦形剤の湿潤混合物並びに圧縮力をかけようとする混合物について測定された残留湿分の値を示し、これらの組成は表 19 及び 20 にそれぞれ示される。

## 【0146】

## 【表 21】

表 21

	LOD (%)	KF (%)
賦形剤の湿潤混合物	2.9	2.9
圧力をかけようとする混合物	3.0	2.6

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 7 】

表 2 2 は、Aerosil(登録商標)200をフロー剤として含む乾燥及び未乾燥のODT Hum(表 1 9 及び 2 0 を参照)の特徴を、与えられた圧縮力及び乾燥時間の関数として示す。

## 【 0 1 4 8 】

## 【表 2 2 】

表 22

硬度(N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊 (s)		混合物のフ ロー
						最短	最長	
52	14.2	0	454	3.35	0.63	14.5	16.6	改善される
36		1	442	3.37	0.49	16.9	18.8	
37		2	446	3.36	0.39	16.3	19.0	
66	17.5	0	451	3.28	0.22	14.4	16.1	
50		1	442	3.29	0.13	17.0	18.8	
47		2	339	3.28	0.13	16.7	18.8	

10

20

## 【 0 1 4 9 】

## 【表 2 3 】

表 23: Aerosil® 200 を含む ODT Hum

硬度 (N)	乾燥時間(h)	口内における 崩壊 (s)	コア効果	口当たり
50	0	28	わずか もしくはなし	非常に心地よい
	2	29	わずか もしくはなし	わずかに粘つく
70	0	27	わずか もしくはなし	心地よい テクスチャー
	2	24	わずか もしくはなし	心地よい テクスチャー

30

40

## 【 0 1 5 0 】

ODT Hum中のSyloid(登録商標)244FPをAerosil(登録商標)200で置き換えても、50Nの錠剤の摩損度、崩壊時間、及び口当たりにはほとんど影響がない。

## 【 0 1 5 1 】

70Nでは、Aerosil(登録商標)200を含むODT Humは、Syloid(登録商標)244FPを含むODT Humよりも短い崩壊時間及びより小さなコア効果を有する。

## 【 0 1 5 2 】

## (実施例 5)

本発明による錠剤を、二種類の異なる濃度：5%(m/m)及び15%(m/m)のGelucire(登録商標

50

)44/14の水性溶液を湿潤溶液として使用して調製する。Gelucire(登録商標)44/14は、賦形剤の混合物についての保湿剤として作用する。

【 0 1 5 3 】

(実施例 5 . 1 : 5% のGelucire(登録商標)44/14を含む水性溶液)

表 2 0 は、粒子の形態の賦形剤の湿潤混合物のパーセンテージ組成を示す。

【 0 1 5 4 】

【表 2 4 】

表 20

名称	乾燥抽出物のパーセンテージ	パーセンテージ
Mannitol 60	71.06	69.29
Polyplasdone XL	17.83	17.39
アスパルテーム	3.35	3.27
L-HPC LH 21	6.30	6.14
Aerosil® 200	1.34	1.31
Gelucire® 44/14 の溶液、5% m/m	0.12	2.55
合計	100.00	100.00

【 0 1 5 5 】

表 2 1 は、圧縮成形にかけようとする混合物の組成を示す。

【 0 1 5 6 】

【表 2 5 】

表 21

名称	パーセンテージ
Neutrals 500/600	20.09
Grains of excipients	76.00
<b>Aerosil® 200</b>	1.95
Pruv®	1.95
合計	100.00

【 0 1 5 7 】

以下の表 2 2 は、粒子の形態の賦形剤混合物及び圧縮力をかけようとする混合物について測定された残留湿分値を示す。

【 0 1 5 8 】



## 【表 2 6】

表 22

	LOD (%)	KF (%)
粒子の形態の賦形剤混合物	2.9	3.0
圧縮用混合物	2.9	2.5

## 【 0 1 5 9】

10

表 2 3 は、Gelucire(登録商標)44/14の5%の水性溶液を保湿剤として用いて得られる乾燥及び未乾燥のODT Humの特徴を、与えられた圧縮力及び乾燥時間の関数として示す。

## 【 0 1 6 0】

## 【表 2 7】

表 23

硬度(N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊 (s)		混合物の フロー
						最短	最長	
51	14.0	0	449	3.34	0.76	14.8	16.5	改善され る
37		1	442	3.36	0.74	15.6	17.0	
34		2	441	3.36	0.77	14.8	17.6	
69	18.9	0	446	3.24	0.19	14.7	18.3	
56		1	444	3.27	0.13	15.6	18.0	
53		2	441	3.27	0.16	16.3	19.6	

20

30

## 【 0 1 6 1】

以下の表 2 4 は、Gelucire(登録商標)44/14の5%の水性溶液を保湿剤として含むODT Humについてのin vivo試験を表す。

## 【 0 1 6 2】

## 【表 2 8】

表 24

硬度(N)	乾燥時間 (h)	口内における 崩壊(s)	コア効果	口当たり
50	0	22	わずか もしくはなし	心地よい テクスチャー
	2	22	わずか もしくはなし	心地よい テクスチャー

10

## 【 0 1 6 3】

( 実施例 5 . 2 : Gelucire(登録商標)44/14の溶液 )

以下の表 2 5 及び 2 6 は、それぞれ、15%のGelucire(登録商標)44/14を含む水性溶液を使用した場合の、賦形剤粒子の組成及び圧縮用混合物の組成を示す。

## 【 0 1 6 4】

## 【表 2 9】

20

表 25

名称	乾燥抽出物の パーセンテージ	パーセンテージ
Mannitol 60	71.06	69.21
Polyplasdone XL	17.83	17.36
アスパルテーム	3.35	3.26
L-HPC LH 21	6.30	6.14
Aerosil® 200	1.34	1.30
Gelucire® 44/14 の溶液、15% m/m		2.68
合計	100.00	100.00

30

40

## 【 0 1 6 5】

## 【表 3 0】

表 26

名称	パーセンテージ
Neutrals 500/600	20.09
Excipient grains	76.00
<b>Aerosil® 200</b>	1.95
Pruv®	1.95
合計	100.00

10

## 【 0 1 6 6 】

以下の表 2 7 は、粒子の形態の賦形剤混合物及び圧縮力をかけようとする混合物について測定された残留湿分値を示し、これらの組成はそれぞれ表 2 5 及び 2 6 に示される。

## 【 0 1 6 7 】

## 【表 3 1】

表 27

20

	LOD (%)	KF (%)
粒子形態の賦形剤の混合物	2.9	3.1
圧縮用混合物	2.5	2.5

## 【 0 1 6 8 】

30

以下の表 2 8 は、Gelucire(登録商標)44/14の15%の溶液を保湿剤として用いて得られる乾燥及び未乾燥のODT Humの特徴を、与えられた圧縮力及び乾燥時間の関数として示す。

## 【 0 1 6 9 】

## 【表 3 2】

表 28

硬度(N)	圧力 (kN)	乾燥 (h)	質量 (mg)	厚さ (mm)	摩損度 (%)	<i>in vitro</i> 崩壊 (s)	
						最短	最長
50	14.8	0	454	3.37	0.82	15.0	17.0
36		1	449	3.37	0.73	17.2	18.9
34		2	447	3.35	0.81	15.7	18.5
74	20.3	0	456	3.29	0.23	15.6	17.4
54		1	448	3.31	0.18	16.8	18.0
52		2	447	3.28	0.22	17.5	18.9

10

20

## 【 0 1 7 0 】

以下の表 2 9 は、Gelucire(登録商標)44/14の15%の溶液を保湿剤として含むODT Humについてのin vivo試験を示す。

## 【 0 1 7 1 】

## 【表 3 3】

表 29

硬度 (N)	乾燥時間(h)	口内における 崩壊 (s)	コア効果	口当たり
50	0	21	わずか もしくはなし	心地よい テクスチャー
	2	24	わずか もしくはなし	心地よい テクスチャー

30

40

## 【 0 1 7 2 】

Gelucire(登録商標)44/14の5%溶液を含むODT Humと15%溶液を含むODT Humとの間には、摩損度及び崩壊時間に関しては顕著な差異は見られない。

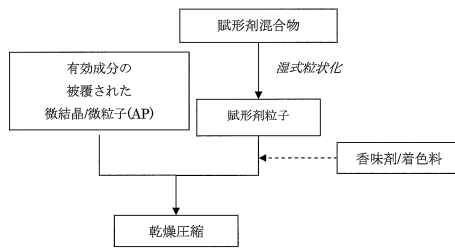
ODT Humの崩壊時間は、50NのODT HumについてはODT FTのものと同様であり、70NのODT Humについてはわずかに短い。

## 【 0 1 7 3 】

in vivo試験に関しては、Gelucire(登録商標)44/14の使用により口内におけるコア効果を低減することが可能である。錠剤の実際のテクスチャーも高く評価される。

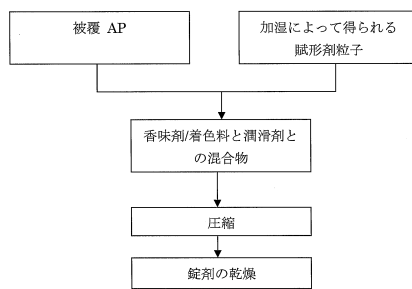
## 【図 1】

Figure 1



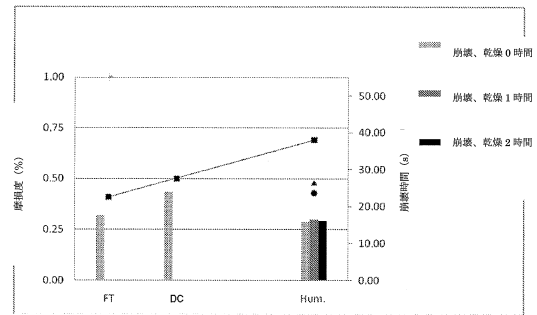
## 【図 2】

Figure 2



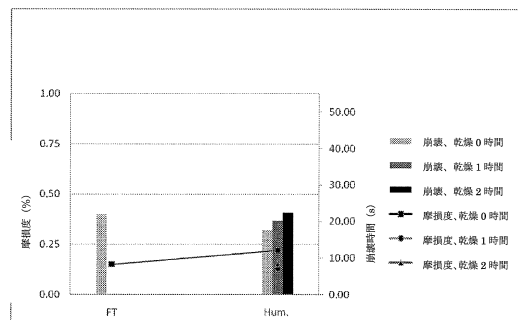
## 【図 3】

Figure 3



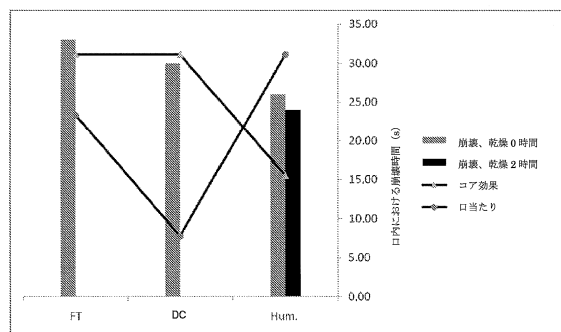
## 【図 4】

Figure 4



## 【図 5】

Figure 5



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14

(72)発明者 エドゥアール・ジェンドロー  
フランス・F - 2 8 5 0 0 ・ガルナイ・リュ・ドゥ・ドリュール・2 4

(72)発明者 ヤン・ブレヴォ  
フランス・F - 2 8 1 7 0 ・トロンブレ・レ・ヴィラージュ・リュ・ドゥ・ドル・6

審査官 上條 肇

(56)参考文献 特表2009-532343(JP,A)  
国際公開第2007/074856(WO,A1)  
特開2008-260709(JP,A)  
特表2005-511589(JP,A)  
特表2006-527184(JP,A)  
国際公開第2011/121824(WO,A1)  
特開2003-176242(JP,A)  
国際公開第2012/123626(WO,A1)  
欧州特許出願公開第01681048(EP,A1)  
製剤機械技術研究会誌, 2011年, Vol.20, No.3, p.239-244

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9