

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年12月10日(10.12.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/246120 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01) A61K 47/42 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61K 47/46 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/014429

(22) 国際出願日: 2020年3月30日(30.03.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-106806 2019年6月7日(07.06.2019) JP

(71) 出願人: あゆみ製薬株式会社 (AYUMI PHARMACEUTICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座四丁目1番15号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 瀧上 祐介 (TAKIGAMI Yusuke); 〒2130006 神奈川県川崎市高津区下野毛3丁目

13-1 あゆみ製薬株式会社内 Kanagawa (JP).
山下 実己(YAMASHITA Miki); 〒2130006 神奈川県川崎市高津区下野毛3丁目13-1 あゆみ製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

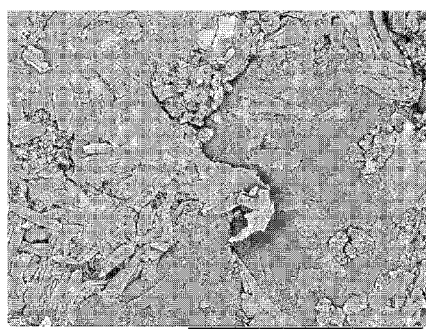
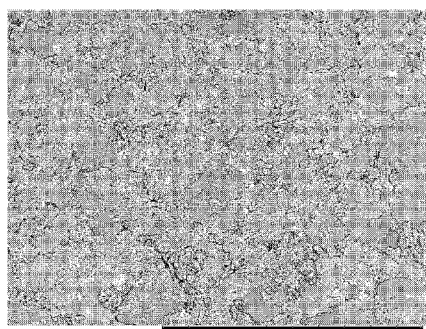
(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING TABLET AND MANUFACTURING METHOD THEREFOR

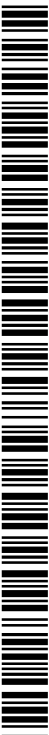
(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠及びその製造方法

[図1]



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an orally disintegrating tablet that includes acetaminophen at a high concentration of 75mass% or more, while having a tablet hardness of 50N or more and having a useful quick oral disintegration property. The present invention provides an orally disintegrating tablet including: acetaminophen with a median grain size in the range 80-300μm; a highly moldable crystalline cellulose; and a disintegrant, wherein the acetaminophen content by percent in one tablet is 75mass% or more, the acetaminophen content by quantity in one tablet is 190mg or more, and the orally disintegrating tablet has a tablet hardness of 50N or more.

(57) 要約: 本発明は、アセトアミノフェンを75質量%以上の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を課題とする。本発明によれば、80~300μm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が提供される。



WO 2020/246120 A1

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 口腔内崩壊錠及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、アセトアミノフェンを高濃度で含有する口腔内崩壊錠（以下、OD錠とも表記）に関する。より詳細には、アセトアミノフェンを高濃度で含みながら、錠剤硬度及び口腔内速崩壊性に優れた口腔内崩壊錠に関する。さらに、本発明は、前記口腔内崩壊錠の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年の医薬品の開発では、有効性や安全性だけではなく、その使用や服用の容易さも重要な要素とされている。医薬品の様々な剤形の中で、錠剤においては服用の容易さから、少量の唾液で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠が有用な剤形として研究開発が行われている。

[0003] 口腔内崩壊錠は一般的に、口腔内で水を服用することなしに、唾液により短時間で崩壊し溶解する錠剤である。また、口腔内崩壊錠は、製造や流通過程で受け得る衝撃に十分に耐えられる錠剤硬度を有することが求められている。このような錠剤物性を満たすためには、錠剤成分に崩壊剤や賦形剤を配合することに加えて、錠剤の空隙率を上げることが一般的に行われている。

[0004] 例えば、特許文献1は、超臨界もしくは亜臨界状態にある二酸化炭素又は液体もしくは気体二酸化炭素にて処理することにより「多孔性構造」を有する、速崩壊性錠剤（特に、口腔内崩壊錠）に関する。特許文献1は、「多孔性構造」を有する錠剤として、空隙率30%以上50%以下の錠剤を実施例で開示する。また、特許文献2は、特定成分を含み、空隙率が10~40%、好ましくは20~40%であることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法を開示する。特許文献8は製造工程中において加湿と乾燥工程を経ることで20~40%の空隙率を有する口腔内崩壊錠を開示する。特許文献9は、処方成分にマンニトール、キシリトール及びエリスリトールから選択された少なくとも1種の水溶性糖類と、前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含

む混合物を、圧力3～160Kg/cm²程度で打錠し、乾燥する工程により空隙率20～80%の錠剤をえる工程を開示する。

[0005] アセトアミノフェンは古くから用いられている解熱鎮痛作用を持つ有用な生理活性薬物であり、副作用が少ない医薬成分として幅広い年代の患者に繁用されている。通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgが経口投与され、1日最大総量は4000mg/日である。現在販売されているアセトアミノフェン錠には、有効成分量の異なる、500mg錠、300mg錠及び200mg錠があり、アセトアミノフェン含有量が多いため、錠剤が大型化する傾向がある。そのため、嚥下力が弱い子供や高齢者でも容易に服用できるように、小型化された錠剤や口腔内崩壊錠が開発されている。小型の錠剤の例としては、特許文献3及び4に開示の錠剤がある。

[0006] 特許文献3は、アセトアミノフェンを70～85質量%、結晶セルロースを5～15質量%、及びヒドロキシプロピルセルロースを5～10質量%含有し、ナンテンジツエキスを含有しないことを特徴とするR型の凸面を有する錠径7～10mmの円形錠剤を開示する。また、特許文献4は、未粉碎のアセトアミノフェンに分散剤、滑沢剤及びその他の添加剤を配合する工程、並びに、添加剤の配合前又は各添加剤の配合後において少なくとも1回、解砕整粒してアセトアミノフェン粒子の表面に添加剤を分散・付着させる工程を含む、錠剤の製造のための未粉碎のアセトアミノフェンの使用を開示する。

[0007] また、アセトアミノフェンを含有する口腔内崩壊錠を開示する文献には、以下の特許文献がある。特許文献5は、アセトアミノフェンに(a)グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群より選ばれる1種又は2種のアミノ酸及びスクラロースを含有してなる経口固形製剤を開示する。特許文献6は、結晶粒子径が約100～約500μmのアセトアミノフェンと、精油、精油及び高甘味度甘味剤、又は精油、高甘味度甘味剤及び酸性リン脂質もしくはそのリゾ体からなる苦味低減成分とを含有することを特徴とする口腔内速崩

壊錠を開示する。

[0008] 特許文献7は、崩壊性粒子組成物及び薬効成分を含む口腔内崩壊錠剤の製造方法であって、酸型カルボキシメチルセルロースからなる第一の崩壊剤成分、クロスポビドンからなる第二の崩壊剤成分、及び、糖又は糖アルコールから成る賦形剤の三成分の中の任意の二成分を用いて水又は水を溶媒とする噴霧液を噴霧して行う第一湿式造粒工程、及び、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いて水又は水を溶媒とする噴霧液を噴霧して行う第二湿式造粒工程を含む、少なくとも二段階の造粒法で該崩壊性粒子組成物を製造し、該崩壊性粒子組成物及び薬効成分を含む混合物を打錠することを含み、該薬効成分の含有率が40重量%以上であって、且つ、該薬効成分単独の分配係数が6.0～10.0である、前記製造方法を開示する。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：特許第6098634号公報
特許文献2：特許第5721093号公報
特許文献3：特許第5499599号公報
特許文献4：特開2018-90638号公報
特許文献5：特開2014-133728号公報
特許文献6：特許第3389205号公報
特許文献7：特許第6302921号公報
特許文献8：特開2000-95674号公報
特許文献9：特開2008-133294号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] アセトアミノフェンは幅広い年代の患者に解熱鎮痛薬として一般的に用いられており、容易に服用できる口腔内崩壊錠が求められている。加えて、ア

セトアミノフェンは薬価が非常に低いため、配合する添加剤の価格のほうが高いものも多い。そのため、アセトアミノフェンを高濃度で含有させ、添加剤の配合量を減量させることは製造コストを低減させるために重要である。また、服用コンプライアンス及びアドヒアランスの観点から錠剤を小型化するためにアセトアミノフェンを高濃度で含有させることが求められている。

[0011] しかしながら、従来、高濃度のアセトアミノフェンを含有した口腔内崩壊錠は、提供困難であると考えられていた。製品として求められる錠剤硬度と崩壊時間を満たすため、崩壊剤等の副成分を多量に添加すると、アセトアミノフェン含有率が低下し、必然的に錠剤が大型化し、錠剤が大型化すると口腔内での崩壊時に多量の唾液が必要となるため、服用感の低下につながるという問題があるためである。

[0012] 加えて、製造コストを低減させるために、複雑な工程を有する製造方法よりも、より簡単な製造方法で製造できる口腔内崩壊錠が求められている。例えば、特許文献1、2、7及び8に開示されている空隙率を増加させるための工程を含む方法では製造コストが増大するという問題があった。

[0013] 特許文献3及び4に記載の錠剤はアセトアミノフェンを高濃度で含有するが、口腔内崩壊錠としては製造されていない。特許文献5の経口固形製剤は、口腔内崩壊錠であるが、アセトアミノフェンの濃度は60%である。特許文献6に記載の口腔内崩壊錠は、アセトアミノフェンを25%程度、1錠中約150mg含有しており、アセトアミノフェンの1錠中含有量が実用的に十分ではない。特許文献7に記載の方法により製造された口腔内崩壊錠剤はアセトアミノフェンを40~50%、1錠中100m~150mg含有しており、これはアセトアミノフェンの1錠中含有量が実用的に十分ではない。また、特許文献7に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法は、少なくとも2回の湿式造粒工程を含み、複雑である。

[0014] 上記のように、従来技術において、アセトアミノフェンを75質量%以上の高濃度で含み、十分な錠剤硬度を備え、且つ実用的な口腔内速崩壊性を有する口腔内崩壊錠は知られていない。よって、本発明は、アセトアミノフェ

ンを75質量%以上の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

[0015] 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。

[0016] 即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

[1] 80～300 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。

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

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

[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]の何れかー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、アセスルファミ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]の何れかー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]の何れかーに記載の口腔内崩壊錠。

[11] 80～300 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

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]の何れかー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

、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

[0018] [図1]図1は、実施例11の電子顕微鏡像を示す。上の電子顕微鏡像の倍率は100倍、下は300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100倍、下は300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100倍、下は300倍である。

[図4]図4は、実施例11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

[0019] 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。

[0020] (口腔内崩壊錠)

本発明は、80～300 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に関する。

[0021] 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

腔内崩壊錠は、OD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。

[0022] 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（D50）は80～300 μ mの範囲であり、好ましくは100～250 μ mの範囲であり、より好ましくは100～200 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、D10が5～100 μ mの範囲、好ましくは10～100 μ mの範囲、より好ましくは20～100 μ mの範囲であり、かつ、D90が、200～500 μ mの範囲、好ましくは250～400 μ mの範囲、より好ましくは250～350 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（MV）は、80～300 μ mの範囲であることができ、100～250 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（Laser Micron Sizer LMS-2000e（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、D10、D50、D90とは、粒度分布の小径側から各々体積の累積10%、50%、90%の粒子径をいう。特に、D50をメジアン粒子径という。

[0023] 本発明の一実施態様では、本アセトアミノフェン原薬は、晶析後に粉砕処理を受けていな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 μ m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 μ m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。

篩過処理により、粗大なアセトアミノフェン結晶やアセトアミノフェン微小物を除去することができる。

[0024] 本発明の口腔内崩壊錠における、アセトアミノフェン含有率は75質量%以上である。アセトアミノフェンの含有率が75質量%以上であれば、1錠中にアセトアミノフェンを200~500mg含有させても錠剤が過度に大型化しないためである。口腔内崩壊錠については、錠剤が大型化すると、口腔内での崩壊時に多量の唾液が必要となり、服用感が低下するという弊害が生じる。アセトアミノフェンの1錠中含量率は、75から95質量%の範囲、75から94質量%の範囲、75から93質量%の範囲、75から92質量%の範囲、75から91質量%の範囲、75から90質量%の範囲又は75から89質量%の範囲であってもよいし、80から95質量%の範囲、80から94質量%の範囲、80から93質量%の範囲、80から92質量%の範囲、80から91質量%の範囲、80から90質量%の範囲又は80から89質量%の範囲であってもよい。なお、本明細書において、アセトアミノフェンを高濃度で含有するとは、1錠中のアセトアミノフェン含有率が高いこと（例えば含有率75質量%以上）を意味する。

[0025] 本発明の特定の実施態様では、口腔内崩壊錠における、アセトアミノフェン含有率は80質量%以上、又は85質量%以上であってもよい。アセトアミノフェン含有量が500mgの口腔内崩壊錠を製造する場合には、特に含有率が85%以上であることが好ましい場合がある。

[0026] 本発明の口腔内崩壊錠は、アセトアミノフェンの1錠中含量が190mg以上である。成人には通常、アセトアミノフェンとして1回300~500mgが経口投与される場合が多いため、1錠中含量が190mg以上であれば、1回1又は2錠を服用すればよく、実用的である。

[0027] 結晶セルロースには多様な種類があり、一般に、崩壊剤、賦形剤、結合剤などの様々な用途に応じて使い分けられている。本発明では、錠剤の成形性を高めるために添加される成分として高成形性の結晶セルロースを使用することができる。本発明の口腔内崩壊錠に含有される高成形性の結晶セルロース

スは、 $0.10 \sim 0.23 \text{ g/cm}^3$ の範囲のかさ密度を有する結晶セルロースである。かさ密度は、「第十六改正日本薬局方、3. 粉体物性測定法、3.01 かさ密度およびタップ密度測定法」に記載のかさ密度の測定方法に準じて測定することができる。本発明の高成形性の結晶セルロースは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ の範囲の平均粒子径を有するものでもよい。このような平均粒子径やかさ密度を有する結晶セルロース製品としては、セオラス（登録商標）KG-802、OD20-P及びKG-1000（旭化成株式会社）を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0028] 本発明の一実施態様では、 $0.10 \sim 0.23 \text{ g/cm}^3$ の範囲のかさ密度を有する結晶セルロースを用いることが好ましく、 $0.10 \sim 0.15 \text{ g/cm}^3$ の範囲のかさ密度を有する結晶セルロースを用いることがより好ましい。また、高アスペクト比の結晶セルロースを用いることが好ましい。長細い形状のため絡まりやすく、成形性が良いためである。より好ましいかさ密度を有する結晶セルロース製品としては、セオラス（登録商標）KG-1000（旭化成株式会社）を挙げることができるが、これに限定されない。

[0029] 本発明の口腔内崩壊錠は、高成形性の結晶セルロースを1錠中8.5質量%より多く含むことができる。1錠中における高成形性の結晶セルロースの含有率を8.5質量%より高くすることにより、製造や流通過程で受け得る衝撃に十分に耐えられる錠剤硬度を有する錠剤を製造することができる。本発明者らは、後述する実施例において、高濃度でアセトアミノフェンを含む場合（85質量%）でも、高成形性の結晶セルロースを8.5質量%より多く含有させることにより、50N以上の硬度を有する口腔内崩壊錠が製造可能であることを示した。1錠中における高成形性の結晶セルロースの含有率は、8.6質量%以上、8.7質量%以上、8.8質量%以上、8.9質量%以上、9.0質量%以上、9.5質量%以上又は10.0質量%以上でもよい。また、1錠中における高成形性の結晶セルロースの含有率は、20質量%以下であってもよく、19質量%以下、18質量%以下、17質量%以下、16質量%以下、15質量%以下又は14.5質量%以下とすることができる。

できる。

[0030] 錠剤硬度について、一般的に、50N以上の硬度を有する錠剤であれば、例えば錠剤をPTPなどに包装する際の衝撃や、輸送時の衝撃、患者ハンドリング時の力に耐えられると考えられている。本発明の口腔内崩壊錠は、錠剤硬度50N以上を有し、51N以上、52N以上、53N以上、54N以上、55N以上、56N以上、57N以上、58N以上、59N以上、又は60N以上でもよい。本発明において、錠剤硬度の上限値について、特に制限はないが、150N以下、又は100N以下でもよい。錠剤硬度は、ロードセル式錠剤硬度計（PC-10、岡田精工株式会社）などを用いて測定することができる。

[0031] 崩壊剤としては、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、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ゼラチン、デンプン、トウモロコシデンプン、及びバレイショデンプンを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。本発明の特定の実施態様において、崩壊剤は、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ことが好ましい。崩壊剤は、1種類又は2種類以上の任意の組合せにより使用することができる。本発明の口腔内崩壊錠は、崩壊剤を1錠中1.0～7.0質量%の範囲、好ましくは1錠中2.0～6.0質量%の範囲、より好ましくは1錠中2.5～5.5質量%の範囲で含むことができる。

[0032] 本発明の口腔内崩壊錠は、甘味剤をさらに含むことができる。甘味剤としては、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、スクラロース、果糖、キシリトール、白糖、ブドウ糖又はマルチトール等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。本発明の特定の実施態様において、甘味剤は、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ことが好ましい。甘味剤は、1種類又は2種類以上の任意の組合せによ

り使用することができる。本発明の口腔内崩壊錠は、甘味剤を1錠中0.1～6.0質量%の範囲、好ましくは1錠中0.5～5.0質量%の範囲、より好ましくは1錠中0.7～4.0質量%の範囲で含むことができる。

[0033] 本発明の口腔内崩壊錠は、香料をさらに含むことができる。香料としては、粉体香料を用いることができる。粉体香料としては、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、又は巨峰パウダー等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。粉体香料は、1種類又は2種類以上の任意の組合せにより使用することができる。本発明の口腔内崩壊錠は、粉体香料を1錠中0.1～4.0質量%の範囲、好ましくは1錠中0.2～3.0質量%の範囲、より好ましくは1錠中0.3～2.0質量%の範囲で含むことができる。

[0034] 本発明の口腔内崩壊錠は、上記高成形性の結晶セルロース、崩壊剤、甘味剤、香料及び矯味剤以外の添加剤（以下、その他の添加剤）をさらに含むことができる。その他の添加剤としては、D-マンニトール及び乳糖などの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケイ酸、無水二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、含水二酸化ケイ素及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の流動化剤、シクロデキストリン等の安定化剤、着色剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、医薬品製造に用いられている一般的な添加剤が使用できる。滑沢剤や流動化剤を含む場合は、それぞれ1錠中0.1～2.0質量%の範囲又は0.1～1.0質量%の範囲で含むことができる。

[0035] 本発明において、口腔内崩壊錠は、上記のとおり、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を有する錠剤である。実用上十分な崩壊性又は溶解性とは、通常、口腔内で1から300秒、1から150秒、1から90秒、1から60秒程度、1から30秒程度で崩壊もしくは溶解することである。トリコープテスト（登録商標）で測定した崩

壊時間が1から300秒、1から150秒、1から90秒、1から60秒、1から30秒程度である錠剤である。トリコープテスタ（登録商標）で測定した崩壊時間は、実際のヒト口腔内での崩壊時間を相関すると報告されている（帆足洋平著、乾式プロセスを用いた製剤技術と口腔内崩壊錠の開発に関する研究、平成25年学位論文、岐阜薬科大学）。本発明において、トリコープテスタ（登録商標）で測定した崩壊時間とは、2枚の金網で挟んだ錠剤の上から37±0.5℃の人工唾液水溶液を送液速度6mL/分で、高さ80mmから滴下し、錠剤が崩壊して2枚の金網が接するまでの時間（崩壊時間）であり、錠剤の上に置く金網の重さ（荷重）は10gである。人工唾液水溶液の成分は、実施例の表2に記載のとおりである。

[0036] 特定の実施態様では、本発明の口腔内崩壊錠について、トリコープテスタ（登録商標）を用いて測定した崩壊時間が、30秒以内、25秒以内、20秒以内、15秒以内、又は10秒以内でもよい。別の実施態様では、本発明の口腔内崩壊錠について、トリコープテスタ（登録商標）を用いて測定した崩壊時間が、1～30秒、1～25秒、1～20秒、1～15秒、又は1～10秒でもよい。

[0037] 本発明の口腔内崩壊錠は、錠剤の気孔率が25%未満であることができ、24%以下、23%以下、22%以下、21%以下、20%以下、19%以下でもよい。本発明の口腔内崩壊錠は、錠剤の気孔率が、1%以上、2%以上、3%以上、4%以上又は5%以上でもよい。本発明の口腔内崩壊錠は、1%以上25%未満の範囲、1%以上24%以下の範囲、2%以上23%以下の範囲、2%以上22%以下の範囲、3%以上22%以下の範囲、4%以上21%以下の範囲、又は5%以上20%以下の範囲の気孔率を有するものでもよい。細孔の有無は錠剤の物性に非常に重要であり、錠剤が水や唾液と接触した場合に毛細管現象を発生させ、錠剤内部まで導水し、溶出性や崩壊性に大きく寄与する。

[0038] 錠剤の気孔率(%)は、水銀圧入法による細孔分布測定の結果に基づいて、以下の式により算出することができる。

$$\text{気孔率 (\%)} = \left(\frac{\text{全細孔容量 (CC/g)}}{\text{錠剤の容量 (CC/g)}} \right) \times 100$$

水銀圧入法による細孔分布は、PoreMaster 60GT (Anton Paar Japan) を用いて測定することができる。

[0039] 本発明の口腔内崩壊錠は、空隙率が20%未満であることができ、19%以下、18%以下、17%以下、16%以下、15%以下、14%以下、13%以下、12%以下、11%以下、10%以下でもよい。本発明の口腔内崩壊錠は、空隙率が、1%以上、2%以上、3%以上、4%以上又は5%以上でもよい。本発明の口腔内崩壊錠は、1%以上20%未満の範囲、1%以上19%以下の範囲、2%以上18%以下の範囲、2%以上17%以下の範囲、3%以上16%以下の範囲、4%以上16%以下の範囲、又は5%以上15%以下の範囲の空隙率を有するものでもよい。

[0040] 空隙率 (%) は、ピクノメーター (UltraPyc 1200e, Anton Paar Japan) から錠の真比重を算出し、それを基に算出することができる。

$$\text{空隙率 (\%)} = \left(\frac{V - W/M}{V} \right) \times 100$$

(V : 崩壊錠の体積 (cm³)、W : 崩壊錠の質量 (g)、M : 崩壊錠の密度 (g/cm³))

水銀圧入法は水が流入しうる細孔を測定しているのに対し、ピクノメーターでは錠剤全体の空隙を全て測定しているという違いがある。従って、水銀圧入法に基づく気孔率は、錠剤に分布する細孔の割合を示し、ピクノメーターに基づく空隙率は、錠剤全体の空隙の割合を示す。

[0041] 口腔内崩壊錠の製造では、口腔内速崩壊性を満たすために錠剤の気孔率や空隙率を上げることが一般的に行われている。例えば、特許文献1、2、8及び9に開示の口腔内崩壊錠はいずれも空隙率20%以上を有することにより、所望の口腔内崩壊時間を達成している。一方、後述の実施例に示すように本発明の口腔内崩壊錠の空隙率は10%未満であり、従来の口腔内崩壊錠よりも低い。錠剤表面のラマンイメージング像による成分マッピングから、本発明の口腔内崩壊錠では崩壊剤の一部が錠剤表面に露出している様子が観

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80～300 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。

[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、パネラー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80～300 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。

[0043] 本発明の口腔内崩壊錠の大きさは、径6mm～18mmの範囲、アスペクト比1～3の範囲、及び厚さ2mm～10mm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、

これらに限定されない。

[0044] (口腔内崩壊錠の製造方法)

本発明の別の局面は、80～300 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、上記口腔内崩壊錠の製造方法に関する。

[0045] 本発明の製造方法の「80～300 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」(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。

[0046] 本発明の口腔内崩壊錠の製造方法に用いる80～300 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、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。

[0047] 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。

[0048] 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

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80～300 μm）は、混合工程を経た後で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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 打錠は、具体的には、打錠機（例えば、回転式成型機）を用いて行うことができ、例えば、固定金型（臼穴）に充填された粉末を容積秤量し、上下金型（杵）によって圧縮成型し最終的に金型（臼穴）から放出することにより行うことができる。

[0053] 本発明の製造方法においては、打錠圧は、錠剤硬度や打錠用杵の耐圧許容度等を考慮して適宜設定することができるが、3～50 kNの範囲、好ましくは5～40 kNの範囲とすることができる。打錠圧は、錠剤に硬度等の物理的な強度を付与するものであり、打錠圧が低いと、錠剤硬度が低くなる可能性がある。しかし、打錠圧を高くすれば、それに伴って錠剤硬度が高くなるというものではなく、例えば成分により、打錠圧を高くしても錠剤硬度が高くない場合もある。また、打錠圧が高いと、打錠用杵の損傷や打錠障害（キャッピング、スティッキング）が生じやすい。従って、打錠の際には、錠剤の特性に応じた圧力をかける必要がある。

[0054] 錠剤の製造方法では、流動層造粒法など湿式の方法がよく用いられている。しかし、湿式造粒は、工程数が多く、製造原価も割高となる。本発明によれば、乾式の粉体を直接打錠する方法により、簡単で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。

実施例

[0055] 以下の例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお、本明細書において、特に記載しない限り、「%」は質量基準であり、数値範囲はその端点を含むものとして記載される。

[0056] (1) 錠剤の製造法

以下の実施例及び比較例において、以下の試薬を使用して、アセトアミノフェンを含む錠剤を製造した。

アセトアミノフェン原薬

- a) アセトアミノフェンS（山本化学工業株式会社）（以下、AA原薬aと記載する）

b) Dense Powder (SpecGx LLC) (以下、AA原薬bと記載する)

c) アセトアミノフェンSS (山本化学工業株式会社) (以下、AA原薬cと記載する)

クロスポビドン (CL-F、BASF)

クロスカルメロースナトリウム (キッコレート (登録商標) ND-200、旭化成株式会社)

デンプングリコール酸ナトリウム (Primojel、Def Pharma)

部分アルファ化デンプン (PCS PC-10、旭化成株式会社)

[0057] 結晶セルロース (セオラス (登録商標) KG-1000、旭化成株式会社)

結晶セルロース (セオラス (登録商標) KG-802、旭化成株式会社)

結晶セルロース (セオラス (登録商標) PH-101、旭化成株式会社)

結晶セルロース (セオラス (登録商標) UF-711、旭化成株式会社)

ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業)

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリン UFL2、富士化学工業株式会社)

アスパルテーム (味の素kkアスパルテーム、味の素ヘルシーサプライ株式会社)

アセスルファムカリウム (サネットD (登録商品)、三菱商事ライフサイエンス)

スクラロース (三栄源)

D-マンニトール (グラニュトール (登録商標) S、フロイント産業株式会社)

無水二酸化ケイ素 (Aerosil 200、日本アエロジル株式会社)

シクロデキストリン (樋口商会)

含水二酸化ケイ素 (カープレックス#80 (登録商品)、エボニック ジャパン株式会社) 粉体香料: グレープフルーツフレーバー (高田香料)

粉体香料：メントールフレーバー（高田香料）

粉体香料：アップル香料（高田香料）

[0058] 錠剤の製造工程において、打錠粉体の混合にはV型混合機（V-10、徳寿製作所）、打錠には打錠機（HT-AP15SS-II、畑鐵工所）及び平面スミ角の杵臼を使用した。打錠は、打錠成型が可能である場合は、打錠用杵の耐圧許容度を考慮し、錠剤硬度が50N以上となるように、打錠圧を設定して実施した。

[0059] (2) アセトアミノフェン原薬の粒子径測定

上記3種類のアセトアミノフェン原薬についてレーザー回折法による乾式粒子径測定を実施した。粒度分布の測定には、Laser Micron Sizer LMS-2000e（株式会社セイシン企業）を用いた。測定時の分散圧縮空気圧は0.5barで実施した。

[0060] アセトアミノフェン(AA)原薬の粒子径の測定結果を表1に示す。

[表1]

	AA原薬 a	AA原薬 b	AA原薬 c
MV (μm)	192	134	46
D10 (μm)	52	17	5.7
D50 (μm)	185	115	26
D90 (μm)	304	286	116

[0061] (3) 錠剤の硬度測定

後述する実施例及び比較例で製造した錠剤について、硬度測定試験を実施した。硬度測定は硬度計（PC-10、岡田精工）を用いて実施した。

[0062] (4) 錠剤の崩壊性試験

後述する実施例及び比較例で製造した錠剤について、崩壊性試験を実施した。崩壊性試験は、口腔内（速）崩壊錠測定装置 トリコープテスタ（登録商標）（岡田精工）を用いて、2枚の金網で挟んだ錠剤の上から人工唾液水溶液を滴下し、錠剤が崩壊して2枚の金網が接するまでの時間（崩壊時間）を測定した。錠剤の上に置く金網の重さは10gであった。測定は、37±

0. 5℃の人工唾液水溶液（表2を参照）を高さ80mmから、6mL／分の送液速度で滴下して実施した。5錠の平均値を測定した。

[表2]

成分	含量
塩化カリウム	0.147 g/L
塩化ナトリウム	0.144 g/L
界面活性剤(Tween 80)	0.3 %
水	96.709 g/L

[0063] (5) 粒子径が異なるAA原薬a～cを用いたOD錠剤の製造例

実施例1

AA原薬a 80.0g、クロスポビドン5.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム1.0g、結晶セルロース(KG-1000)13.9gをV型混合機にて混合攪拌(回転速度42rpm、混合時間10分)し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体に、ステアリン酸マグネシウム0.1gを添加し、さらに追加の混合攪拌(回転速度42rpm、混合時間2分)をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し(打錠圧15kN)、錠剤重量379mg、錠厚5.29mm、錠剤硬度74Nの錠剤を得た。

[0064] 実施例2

AA原薬b 80.0g、クロスポビドン4.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム1.0g、結晶セルロース(KG-1000)14.3g、無水二酸化ケイ素0.5gをV型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体に、ステアリン酸マグネシウム0.2gを添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し(打錠圧23kN)、錠剤重量387mg、錠厚5.51mm、錠剤硬度60Nの錠剤を得た。

[0065] 比較例3

AA原薬c 80.0g、クロスポビドン4.0g、メタケイ酸アルミン

酸マグネシウム 1.0 g、結晶セルロース (KG-1000) 14.30 g、無水二酸化ケイ素 0.5 g を V 型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム 0.2 g を添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径 9.0 mm 杵臼を使用して打錠し (打錠圧 24 kN)、錠剤重量 387 mg、錠厚 5.20 mm、錠剤硬度 60 N の錠剤を得た。

[0066] 比較例 4

AA原薬 c 70.0 g、D-マンニトール 10.0 g、クロスポビドン 4.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1.0 g、結晶セルロース (KG-1000) 14.30 g、無水二酸化ケイ素 0.5 g を V 型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム 0.2 g を添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径 9.0 mm 杵臼を使用して打錠し (打錠圧 8 kN)、錠剤重量 390 mg、錠厚 5.75 mm、錠剤硬度 51 N の錠剤を得た。打錠時間経過とともに錠剤のキャッピングが観察され、製造に適さないことがわかった。

[0067] 比較例 5

AA原薬 c 60.0 g、D-マンニトール 20.0 g、クロスポビドン 4.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1.0 g、結晶セルロース (KG-1000) 14.30 g、無水二酸化ケイ素 0.5 g を V 型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム 0.2 g を添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径 9.0 mm 杵臼を使用して打錠し (打錠圧 9 kN)、錠剤重量 375 mg、錠厚 5.74 mm、錠剤硬度 55 N の錠剤を得た。

[0068] 比較例 6

AA原薬 c 50.0 g、D-マンニトール 30.0 g、クロスポビドン 4.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1.0 g、結晶セルロース (KG-1000) 14.30 g、無水二酸化ケイ素 0.5 g を V 型混合機に

て混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム0.2gを添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9.0mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧10kN）、錠剤重量387mg、錠厚5.73mm、錠剤硬度63Nの錠剤を得た。

[0069] 比較例7

AA原薬c 40.0g、D-マンニトール40.0g、クロスポビドン4.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム1.0g、結晶セルロース（KG-1000）14.30g、無水二酸化ケイ素0.5gをV型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム0.2gを添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9.0mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧7kN）、錠剤重量393mg、錠厚6.01mm、錠剤硬度57Nの錠剤を得た。錠剤の錠剤硬度としては問題ないが、実用上で望まれる含有量を満たしていない。

[0070] 表3に、上記の錠剤の組成及び性状をまとめて示す。

[表3]

		実施例1	実施例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	
組成 (%)	AA原薬a	80	—	—	—	—	—	—	
	AA原薬b	—	80	—	—	—	—	—	
	AA原薬c	—	—	80	70	60	50	40	
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1	1	
	ドーマンニトール	—	—	—	10	20	30	40	
	崩壊剤	クロスボビドン	5	4	4	4	4	4	4
		クロスカルメロースナトリウム	—	—	—	—	—	—	—
		デンプングリコール酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—
	結晶セルロース、KG-1000	13.9	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	
	ステアリン酸マグネシウム	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
	甘味料	アスパルテーム	—	—	—	—	—	—	—
		スクラロース	—	—	—	—	—	—	—
	無水二酸化ケイ素	—	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
	粉体香料	—	—	—	—	—	—	—	
	シクロデキストリン	—	—	—	—	—	—	—	
合計	100	100	100	100	100	100	100		
性状	AA含量(mg)	303	310	310	273	231	194	157	
	錠剤の直径(mm)	9	9	9	9	9	9	9	
	錠剤の厚さ(mm)	5.29	5.51	5.20	5.75	5.77	5.73	6.01	
	錠剤の重量(mg)	379	387	387	390	385	387	393	
	打錠圧(kN)	15	23	24	8	9	10	7	
	錠剤硬度(N)	74	60	60	51	55	63	57	
	トリコープテスター崩壊時間(秒)	9.49	24.32	>300	>300	>300	40.20	19.90	
	崩壊時間の標準偏差(秒)	0.87	5.71	—	—	—	9.56	1.21	

[0071] 実施例1～2及び比較例3の錠剤は、アセトアミノフェンを80%含有するが、直接打錠可能であった。なお、比較例3～7の錠剤は、アセトアミノフェン原薬の粒子が細かいために、流動化剤の無水二酸化ケイ素を添加することにより打錠可能となったが、スティッキングなどの打錠障害が生じる場合があった。錠剤硬度50N未満の錠剤は、輸送や医薬品の分包機などで割れ欠けが生じやすくなり実用的な観点から問題があるが、実施例1～2及び比較例3～7の錠剤は、錠剤硬度50Nを有するように打錠することができた。

[0072] メジアン粒子径185 μ mを有するAA原薬aを使用して作成した実施例1の錠剤の崩壊時間は9秒であり、OD錠として実用的であった。メジアン粒子径115 μ mを有するAA原薬bを使用して作成した実施例2の錠剤の崩壊時間24秒であり、OD錠として実用的であった。一方、メジアン粒子径26 μ mを有するAA原薬cを使用して作成した比較例3の錠剤の崩壊時間300秒以上であり、OD錠としては実用的ではなかった。

[0073] メジアン粒子径 $26\mu\text{m}$ を有するAA原薬cを使用した製造例において、アセトアミノフェンの含量を70%~50%とし、賦形剤のD-マンニトールを添加した錠剤（比較例4~6）の崩壊時間は30秒以上であったため、OD錠としては実用的ではなかった。一方、アセトアミノフェンを40%及びD-マンニトールを40%含有する錠剤（比較例7）の崩壊時間は、19秒となったが、アセトアミノフェンの含有量が錠剤中157mgとなり、実用上で望まれる含有量を満たさなかった。

[0074] (6) アセトアミノフェン高含有OD錠剤の製造例及びアセトアミノフェン含有率60~75質量%のOD錠剤の製造例

実施例8

AA原薬a 85.0g、クロスポビドン4.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム1.0g、結晶セルロース(KG-1000)9.85gをV型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体に、ステアリン酸マグネシウム0.15gを添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径8.5mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧26kN）、錠剤重量238mg、錠厚3.55mm、錠剤硬度52Nの錠剤を得た。

[0075] 実施例9

打錠粉体を、直径9.0mm杵臼を使用して、打錠圧18kNで打錠したほかは、実施例8と同様の組成及び方法で打錠粉体を調製した。錠剤重量353mg、錠厚4.85mm、錠剤硬度61Nの錠剤を得た。

[0076] 実施例10

長径15.0×短径8.0mmの杵臼を使用して、打錠圧18kNで打錠したほかは、実施例8と同様の組成及び方法で打錠粉体を調製した。錠剤重量595mg、錠厚5.79mm、錠剤硬度73Nの楕円形の錠剤を得た。

[0077] 比較例A-B、実施例C

AA原薬a 60.0g、70.0g又は75.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0g、含水二酸化ケイ素0.5g、甘味料、フレーバー、及

び結晶セルロース（KG-1000）30.0、20.0又は15.0gをV型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体に、ステアリン酸マグネシウム0.2gを添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し錠剤を得た。

[0078] 表4に、上記の錠剤の組成及び性状をまとめて示す。

[表4]

		実施例8	実施例9	実施例10	
組成 (%)	AA原薬a	85	85	85	
	AA原薬b	-	-	-	
	AA原薬c	-	-	-	
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1	1	1	
	D-マンニトール	-	-	-	
	崩壊剤	クロスロピドン	4	4	4
		クロスカルメロースナトリウム	-	-	-
		デンプングリコール酸ナトリウム	-	-	-
	結晶セルロース KG-1000	9.85	9.85	9.85	
	ステアリン酸マグネシウム	0.15	0.15	0.15	
	甘味料	アスパルテーム	-	-	-
		スクラロース	-	-	-
	無水二酸化ケイ素	-	-	-	
	粉体香料	-	-	-	
シクロデキストリン	-	-	-		
合計		100	100	100	
性状	AA含量(mg)	202	300	506	
	錠剤の直径(mm)	8.5	9	15×8	
	錠剤の厚さ(mm)	3.55	4.85	5.79	
	錠剤の重量(mg)	238	353	595	
	打錠圧(kN)	26	18	18	
	錠剤硬度(N)	52	61	73	
	トリコープテスター崩壊時間(秒)	8.34	9.11	25.30	
	崩壊時間の標準偏差(秒)	2.39	1.40	4.04	

		比較例A	比較例B	実施例C	
組成 (%)	AA原薬a	60	70	75	
	崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	3	3	3
	結晶セルロース	KG-1000	30	20	15
	ステアリン酸マグネシウム		0.2	0.2	0.2
	甘味料	アスパルテーム	3	3	3
		アセスルファムカリウム	0.3	0.3	0.3
	フレーバー	アップル香料	1	1	1
		ペパーミント	1	1	1
		メントール	1	1	1
	流動化剤	含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5
合計		100.0	100.0	100.0	
性状	AA含量(mg)	296	306	298	
	錠剤の直径(mm)	9	9	9	
	錠剤の厚さ(mm)	5.45	5.56	5.43	
	錠剤の重量(mg)	370	383	373	
	打錠圧(kN)	4.19	4.85	5.80	
	錠剤硬度(N)	55	56	64	
	トリコープテスター崩壊時間(秒)	195.50	38.40	25.00	
崩壊時間の標準偏差(秒)	50.46	7.37	6.51		

[0079] 実施例 8～10 の錠剤は、メジアン粒子径 185 μm を有する AA 原薬 a を使用して作成した。実施例 8～10 の錠剤は、アセトアミノフェンを 85% 含有するが、直接打錠可能であった。錠剤硬度 50 N 未満の錠剤は、輸送や医薬品の分包機などで割れ欠けが生じやすくなり実用的な観点から問題があるが、実施例 8～10 の錠剤は、錠剤硬度 50 N 以上を有するように打錠可能であった。実施例 8～10 の錠剤の崩壊時間は 30 秒未満であり、実用的な口腔内速崩壊性を有していた。

比較例 A 及び B 並びに実施例 C の錠剤は、メジアン粒子径 185 μm を有する AA 原薬 a を使用して作成した。比較例 A 及び B 並びに実施例 C の錠剤はいずれも、直接打錠可能であった。アセトアミノフェンを 75% 含有する実施例 C の錠剤の崩壊時間は 30 秒未満であり、実用的な口腔内速崩壊性を有していた。一方、アセトアミノフェンを 70% 及び 60% 含有するそれぞれ比較例 A 及び B の錠剤の崩壊時間は 30 秒以上となり口腔内崩壊錠としては適当ではなかった。

[0080] (7) 甘味剤及び粉体香料を含有した製造例、崩壊剤を変更した製造例
実施例 11

AA 原薬 a 80.0 g、クロスポビドン 4.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1.0 g、結晶セルロース (KG-1000) 13.40 g、アスパルテーム 1.0 g 及び粉体香料を V 型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム 0.2 g を添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径 9.0 mm 杵臼を使用して打錠し (打錠圧 25 kN)、錠剤重量 373 mg、錠厚 5.20 mm、錠剤硬度 55 N の錠剤を得た。

[0081] 実施例 12

実施例 11 のクロスポビドンをクロスカルメロースナトリウムに変更し、調製・打錠 (打錠圧 21 kN) した。錠剤重量 383 mg、錠厚 5.32 mm、錠剤硬度 52 N の錠剤を得た。

[0082] 実施例 13

実施例 1 1 のクロスポビドンをデンプングリコール酸ナトリウムに変更し、調製・打錠（打錠圧 2 3 k N）した。錠剤重量 3 8 3 m g、錠厚 5 . 2 5 m m、錠剤硬度 5 1 N の錠剤を得た。

[0083] 実施例 1 4

AA原薬 a 8 0 . 0 g、クロスポビドン 3 . 0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1 . 0 g、結晶セルロース（K G - 1 0 0 0）1 3 . 4 0 g、アスパルテーム 0 . 8 g、スクラロース 0 . 2 g、粉体香料 0 . 4 g、シクロデキストリン 3 . 4 g を V 型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体に、ステアリン酸マグネシウム 0 . 2 g を添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径 9 . 0 m m 杵臼を使用して打錠し（打錠圧 2 2 k N）、錠剤重量 3 8 7 m g、錠厚 5 . 3 1 m m、錠剤硬度 5 6 N の錠剤を得た。

[0084] 実施例 1 5

実施例 1 1 の AA 原薬 a を AA 原薬 b に変更し、調製・打錠（打錠圧 2 3 k N）した。錠剤重量 3 7 7 m g、錠厚 5 . 5 1 m m、錠剤硬度 5 0 N の錠剤を得た。

[0085] 表 5 に、上記の錠剤の組成及び性状をまとめて示す。

[表5]

		実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	
組成 (%)	AA原薬a	80	80	80	80	-	
	AA原薬b	-	-	-	-	80	
	AA原薬c	-	-	-	-	-	
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	
	D-マンニトール	-	-	-	-	-	
	崩壊剤	クロスポビドン	4	-	-	3	4
		クロスカルメロースナトリウム	-	4	-	-	-
		デンプングリコール酸ナト	-	-	4	-	-
	結晶セルロース KG-1000	13.4	13.4	13.4	11	13.4	
	ステアリン酸マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
	甘味料	アスパルテーム	1	1	1	0.8	1
		スクラロース	-	-	-	0.2	-
	無水二酸化ケイ素	-	-	-	-	-	
	粉体香料	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
シクロデキストリン	-	-	-	3.4	-		
合計	100	100	100	100	100		
性状	AA含量(mg)	298	306	306	310	301	
	錠剤の直径(mm)	9	9	9	9	9	
	錠剤の厚さ(mm)	5.2	5.32	5.25	5.31	5.51	
	錠剤の重量(mg)	373	383	383	387	377	
	打錠圧(kN)	25	21	23	22	22	
	錠剤硬度(N)	55	52	51	56	50	
	トリコープテスター崩壊時間(秒)	18.00	16.90	19.63	14.32	24.32	
	崩壊時間の標準偏差(秒)	6.73	2.50	2.03	1.44	5.71	

[0086] 実施例11～15の錠剤は、実施例1と比較して、結晶セルロース（KG-1000）及び崩壊剤の含有量を減らし、甘味剤及び粉体香料を添加して製造された。実施例11～15の錠剤は、アセトアミノフェンを80%含有するが、直接打錠可能であり、錠剤硬度50Nを有するように打錠することができた。

[0087] 実施例11～15の錠剤の崩壊時間は、いずれも30秒以内であり、OD錠として実用的であった。崩壊剤をクロスポビドンに替えて、クロスカルメロースナトリウムやデンプングリコール酸ナトリウムを用いても、錠剤硬度と崩壊時間に大きな変化は観察されなかった。

[0088] (8) 結晶セルロース含量が異なる製造例

比較例16

AA原薬a 85.0g、クロスポビドン5.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム1.0g、結晶セルロース（KG-1000）8.5gをV

型混合機にて混合攪拌し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体へステアリン酸マグネシウム0.5gを添加し、さらに追加の攪拌混合をして打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径8.5mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧22kN）、錠剤重量360mg、錠厚4.91mm、錠剤硬度39Nの錠剤を得た。

[0089] 実施例17

比較例16の結晶セルロース（KG-1000）の含量を8.65gに、ステアリン酸マグネシウムの含量を0.35gに変更して、打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧21kN）、錠剤重量353mg、錠厚4.80mm、錠剤硬度52Nの錠剤を得た。

[0090] 実施例18

比較例16の結晶セルロース（KG-1000）の含量を8.8gに、ステアリン酸マグネシウムの含量を0.2gに変更して、打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧23kN）、錠剤重量352mg、錠厚4.79mm、錠剤硬度58Nの錠剤を得た。

[0091] 実施例19

比較例16の結晶セルロース（KG-1000）の含量を8.9gに、ステアリン酸マグネシウムの含量を0.1gに変更して、打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧15kN）、錠剤重量359mg、錠厚4.96mm、錠剤硬度71Nの錠剤を得た。

[0092] 実施例20

比較例16のクロスポビドンを4gに、結晶セルロース（KG-1000）の含量を9.8gに、ステアリン酸マグネシウムの含量を0.2gに変更して、打錠粉体を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠し（打錠圧24kN）、錠剤重量354mg、錠厚4.79mm、硬度64Nの錠剤を得た。

[0093] 表6に、上記の錠剤の組成及び性状をまとめて示す。

[表6]

		比較例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	
組成 (%)	AA原薬a	85	85	85	85	85	
	AA原薬b	-	-	-	-	-	
	AA原薬c	-	-	-	-	-	
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	
	D-マンニトール	-	-	-	-	-	
	崩壊剤	クロスボビドン	5	5	5	5	4
		クロスカルメロースナトリウム	-	-	-	-	-
		デンプングリコール酸ナトリウム	-	-	-	-	-
	結晶セルロース KG-1000	8.5	8.65	8.8	8.9	9.8	
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.35	0.2	0.1	0.2	
	甘味料	アスパルテーム	-	-	-	-	-
		スクラロース	-	-	-	-	-
	無水二酸化ケイ素	-	-	-	-	-	
	粉体香料	-	-	-	-	-	
	シクロデキストリン	-	-	-	-	-	
合計	100	100	100	100	100		
性状	AA含量(mg)	306	300	299	305	300	
	錠剤の直径(mm)	8.5	9	9	9	9	
	錠剤の厚さ(mm)	4.91	4.8	4.79	4.96	4.79	
	錠剤の重量(mg)	360	353	352	359	354	
	打錠圧(kN)	22	21	23	15	24	
	錠剤硬度(N)	39	52	58	71	64	
	トリコープテスター崩壊時間(秒)	9.75	9.64	9.40	7.36	9.53	
	崩壊時間の標準偏差(秒)	1.46	0.59	2.08	0.34	1.25	

[0094] 比較例16と実施例17～20に基づいて、結晶セルロースの含量が、錠剤硬度に影響を与えることが明らかになった。

[0095] (9) 結晶セルロースの種類が異なる製造例

以下の製造例では、4種類の結晶セルロースを使用した。

実施例21

AA原薬a 80.0g、部分アルファ化デンプン1.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0g、結晶セルロース(KG-1000)10.0g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム1.0g、アスパルテーム3.0g、アセスルファムカリウム0.3g、グレープフルーツフレーバー0.3g、メントールフレーバー0.3g及び含水二酸化ケイ素0.5gをV型混合機にて混合攪拌(回転速度42rpm、混合時間10分)し、中間打錠粉体を得た。中間打錠粉体に、ステアリン酸マグネシウム0.2gを添加し、さらに追加の混合攪拌(回転速度42rpm、混合時間2分)をして打錠粉体

を得た。打錠粉体を打錠機と直径9mm杵臼を使用して打錠を得た。結晶セルロースKG-1000のかさ密度は、0.10~0.15g/cm³である。

[0096] 比較例22

結晶セルロースをPH-101に変更した以外は実施例21と同様の組成にて、錠剤を得た。結晶セルロースPH-101のかさ密度は、0.29g/cm³である。

[0097] 比較例23

結晶セルロースをUF-711に変更した以外は実施例21と同様の組成にて、錠剤を得た。結晶セルロースUF-711のかさ密度は、0.22g/cm³である。

[0098] 実施例24

結晶セルロースをKG-802に変更した以外は実施例21と同様の組成にて、錠剤を得た。結晶セルロースKG-802のかさ密度は、0.21g/cm³である。

[0099] 表7に、上記の錠剤の組成及び性状をまとめて示す。

[表7]

		実施例21	比較例22	比較例23	実施例24	
組成 (%)	AA原薬a	80	80	80	80	
	崩壊剤	部分アルファ化デンプン	1	1	1	1
		クロスカルメロースナトリウム	3	3	3	3
	結晶セル ロース	KG-1000	10	-	-	-
		PH-101	-	10	-	-
		UF-711	-	-	10	-
		KG-802	-	-	-	10
	ステアリン酸マグネシウム		0.2	0.2	0.2	0.2
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		1	1	1	1
	甘味料	アスパルテーム	3	3	3	3
		アセスルファムカリウム	0.3	0.3	0.3	0.3
	フレーバー	グレープフルーツ	0.5	0.5	0.5	0.5
		メントール	0.5	0.5	0.5	0.5
	流動化剤	含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計		100	100	100	100	
性状	AA含量(mg)	303	310	312	273	
	錠剤の直径(mm)	9	9	9	9	
	錠剤の厚さ(mm)	5.00	5.18	5.18	5.13	
	錠剤の重量(mg)	370	380	371	375	
	打錠圧(kN)	18	25	27	23	
	錠剤硬度(N)	60	34	46	54	
	トリコープテスター崩壊時間(秒)	15.70	10.20	11.60	12.20	
	崩壊時間の標準偏差(秒)	1.70	1.29	1.20	1.68	

[0100] また、比較例23の錠剤（結晶セルロースUF-711を含む）を製造する際に、打錠圧を11kN、21kN、24kN、及び27kNに変化させて打錠を行い、それにより得られ錠剤の硬度は、順に32N、42N、47N、及び46Nであった。

同様に、実施例24の錠剤（結晶セルロースKG-802を含む）を製造する際に、打錠圧を20kN、23kN、及び25kNに変化させて打錠を行い、それにより得られ錠剤の硬度は、順に46N、54N、及び52Nであった。

[0101] 上記結果から、結晶セルロースKG-1000及びKG-802を各々使用した実施例21及び24では、50N以上の錠剤硬度を達成することができた。但し、KG-802を含む実施例24については、打錠圧を23kNよりも高くしても、錠剤硬度は上昇しなかった。そのため、打錠圧をより上げて打錠を行ったとしても更なる錠剤硬度の上昇は見込めないと考えられる。一方、KG-1000を含む実施例21では、打錠圧18kNで、実用的

に十分な錠剤硬度が得られた。

[0102] (10) 錠剤の表面観察

打錠された錠剤の表面状態を観察するため、電子顕微鏡にて表面状態を観察した。画像倍率は100倍及び300倍にて観察した。図1から3に電子顕微鏡像を示す。

電子顕微鏡にて表面状態を観察した結果、実施例11の錠剤表面は滑らかで細孔がないことが確認され、比較例3及び比較例7においては、細孔や錠剤表面の凹凸が確認された。

[0103] (11) 錠剤の比表面積測定

打錠された錠剤の表面状態を定量的に観察するため、窒素吸着法による比表面積の測定を実施した。実験にはAutosorb-iQ2XR (Anton Paar Japan) を用いた。測定時に錠剤は破碎せずに錠剤の形状のまま測定した。測定時の吸着ガスは窒素ガスを用い、吸着温度は77ケルビンで実施した。一般的な(非OD錠、素錠)アセトアミノフェン含有錠剤(カロナール(登録商標)錠300、あゆみ製薬株式会社)の比表面積についても、同様に測定した。測定結果を表8に示す。

[0104] [表8]

試料ID	実施例11	比較例3	比較例7	カロナール(登録商標)錠300
試料採取量 (g)	2.96	2.67	2.34	2.96
比表面積(BET法) (m^2/g)	2.14	3.17	3.98	0.73
全細孔容量 (CC/g)	0.012	0.024	0.030	0.007
平均細孔径 (nm)	22.57	28.31	30.90	41.05

[0105] カロナール(登録商標)錠300の比表面積と比較して、口腔内崩壊錠の比表面積がより広いことがわかった。比表面積が広いほど、より多孔性であるということができ、錠剤内部に導水されやすい。全細孔容量はいずれも小

さいことから、サブミクロン領域における細孔はほぼ存在していないことがわかった。

[0106] (12) 錠剤の細孔分布測定

実施例2及び11、比較例3、7及び28の錠剤について、水銀圧入法による細孔分布の測定を実施した。測定にはPoreMaster60GT (Anton Paar Japan) を使用した。測定時には錠剤は粉碎せずに錠剤の形状のまま測定した。サンプルのセルには0.5ccのスモール標準セルを用いて実施した。カロナル (登録商標) 錠300 (あゆみ製薬株式会社) の細孔分布についても、同様に測定した。

[0107] 実施例2及び11、比較例3、7及び28の錠剤並びにカロナル (登録商標) 錠300の気孔率を表9に示す。

[表9]

試料ID	実施例2	実施例11	比較例3	比較例7	比較例28	カロナル錠300
原薬	AA原薬b	AA原薬a	AA原薬c	AA原薬c	AA原薬c	AA原薬c
気孔率 (%)	18.7	12.9	15.4	25.4	17.7	11.0
口腔内崩壊時間 (s)	24.32	18.00	>300	19.90	105	>300

[0108] 錠剤が有する空孔を水銀圧入法において測定した結果、AA原薬cを用いた比較例3及び比較例28の気孔率はそれぞれ15%及び18%であった。AA原薬cを用いると含有量を40%まで下げD-マンニトールの含有量を増加させて気孔率を25%以上にしなければ口腔内崩壊時間が30秒以下とならなかった (比較例7)。

AA原薬bを用いた実施例2及びAA原薬aを用いた実施例11の気孔率はそれぞれ19%及び13%であり、AA原薬cを用いて製造した錠剤 (比較例3及び28) と気孔率は同等程度であった。

[0109] 一般的に口腔内崩壊錠は速やかな崩壊を実現するため、水の通り道である

細孔が多くなるようにデザインする。本発明の口腔内崩壊錠（実施例 2 及び 1 1）は、気孔率が 20%未満であるが口腔内崩壊錠としての物性を有している。

AA原薬 a 又は b を用いて製造した錠剤は、AA原薬 c を用いた場合の錠剤と同程度の表面細孔を有しているが、AA原薬 a 又は b を用いた場合のみ口腔内崩壊時間 30 秒以下を達成できていることから、本発明の錠剤の崩壊メカニズムには気孔率のほかに、別の要因が関与していると考えられる。

[0110] (13) 錠剤の空隙率

実施例 2 及び 1 1、比較例 3、7 及び 2 8 の錠剤並びにカロナル（登録商標）錠 300（あゆみ製薬株式会社）について空隙率（%）を算出した。

錠剤の空隙率（%）は、ピクノメーター（UltraPyc 1200e、Anton Paar Japan）から錠の真比重を算出し、それを基に算出した。

$$\text{空隙率（\%）} = (V - W / M) / V \times 100$$

(V : 崩壊錠の体積 (cm³)、W : 崩壊錠の質量 (g)、M : 崩壊錠の密度 (g/cm³))

[表10]

試料 I D	実施例 2	実施例 1 1	比較例 3	比較例 7	比較例 2 8	カロナル錠 3 0 0
原薬	AA原薬 b	AA原薬 a	AA原薬 c	AA原薬 c	AA原薬 c	AA原薬 c
空隙率 (%)	8. 8 7	9. 7 0	9. 5 0	2 0. 6 1	9. 5 1	8. 2 7
口腔内崩壊時間 (s)	2 4. 3 2	1 8. 0 0	> 3 0 0	1 9. 9 0	1 0 5	> 3 0 0

[0111] AA原薬 a 及び AA原薬 b をそれぞれ用いた実施例 2 及び 1 1 の口腔内崩壊錠の空隙率は 10%以下であり、AA原薬 c を用いた比較例 3 及び 2 8 並びにカロナル錠 300（非OD錠）の空隙率と同程度であった。

AA原薬 c を用いた比較例 3 及び 2 8 は、口腔内崩壊時間 30 秒以内を達成していない。AA原薬 c を用いて口腔内崩壊時間 30 秒以下を達成する錠

剤を製造しようとする、AA原薬c含有率を40%にして空隙率を確保しなければならなかった（比較例7）。一方、AA原薬a又はbを用いると、AA原薬を高含有で含み、且つ口腔内崩壊時間30秒以内の条件を満たす口腔内崩壊錠を製造することが可能であった。

従来の口腔内崩壊錠では、空隙率20%以上となるように製造し、所望の口腔内崩壊時間を達成している場合がある（例えば、特許文献1、2、8及び9に開示されているOD錠）。本発明（実施例2及び11）。本発明の口腔内崩壊錠の空隙率は10%以下であるが口腔内崩壊時間30秒以内を達成しており、従来の口腔内崩壊錠とは異なるメカニズムにより崩壊を生じていると考えられる。

[0112] (14) 錠剤表面の成分マッピング

崩壊のメカニズムを明らかとするため、実施例11と比較例3の錠剤表面の成分マッピングを行った。装置はラマン顕微鏡（alpha300RSA、励起波長：532nm、測定波数範囲：約125～3800 cm^{-1} ）を使用した。その結果、を図4（実施例11）、図5（比較例3）に示す。

図4においては崩壊剤の一部が錠剤表面に露出している様子が確認され、図5においては錠剤表面にはほとんど確認されなかった。アセトアミノフェン粒子（AA原薬a）を用いることで崩壊剤がアセトアミノフェンの粒子間に局在化し、結果として錠剤の崩壊を促進していると推察される。

[0113] (15) 官能評価試験

下記処方のアセトアミノフェン高含有口腔内崩壊錠に関して、官能評価試験を行った。

[表11]

		実施例E	
組成 (%)	AA原薬 ^a	80	
	崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	3
	結晶セル ローズ	KG-1000	9.7
	ステアリン酸マグネシウム		0.2
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		0.5
	甘味料	アスパルテーム	3
		アセスルファムカリウム	0.3
	フレーバー	アップル香料	1
		ペパーミント	1
		メントール	1
	流動化剤	含水二酸化ケイ素	0.3
	合計		100
性状	AA含量(mg)	302	
	錠剤の直径(mm)	9	
	錠剤の厚さ(mm)	5.29	
	錠剤の重量(mg)	377	
	打錠圧(kN)	20.3	
	錠剤硬度(N)	52	
	トリコープテスト崩壊時間(秒)	9.60	
	崩壊時間の標準偏差(秒)	2.35	

[0114] 味及び口腔内崩壊速度に関して、以下の5段階で評価した。

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

なお、評価は6名のパネラーで実施し、その平均点を以下の表にまとめた。
味及び口腔内崩壊速度に関して、優れていた。

[表12]

パネラーNo.	味	口腔内崩壊速度
1	4	4
2	3	4
3	4	4
4	3	3
5	3	3
6	4	4
平均	3.5	3.67

請求の範囲

- [請求項1] 80～300 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。
- [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。
- [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、0.10～0.15g/cm³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、請求項1～7の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠。
- [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、アセスルファミ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。

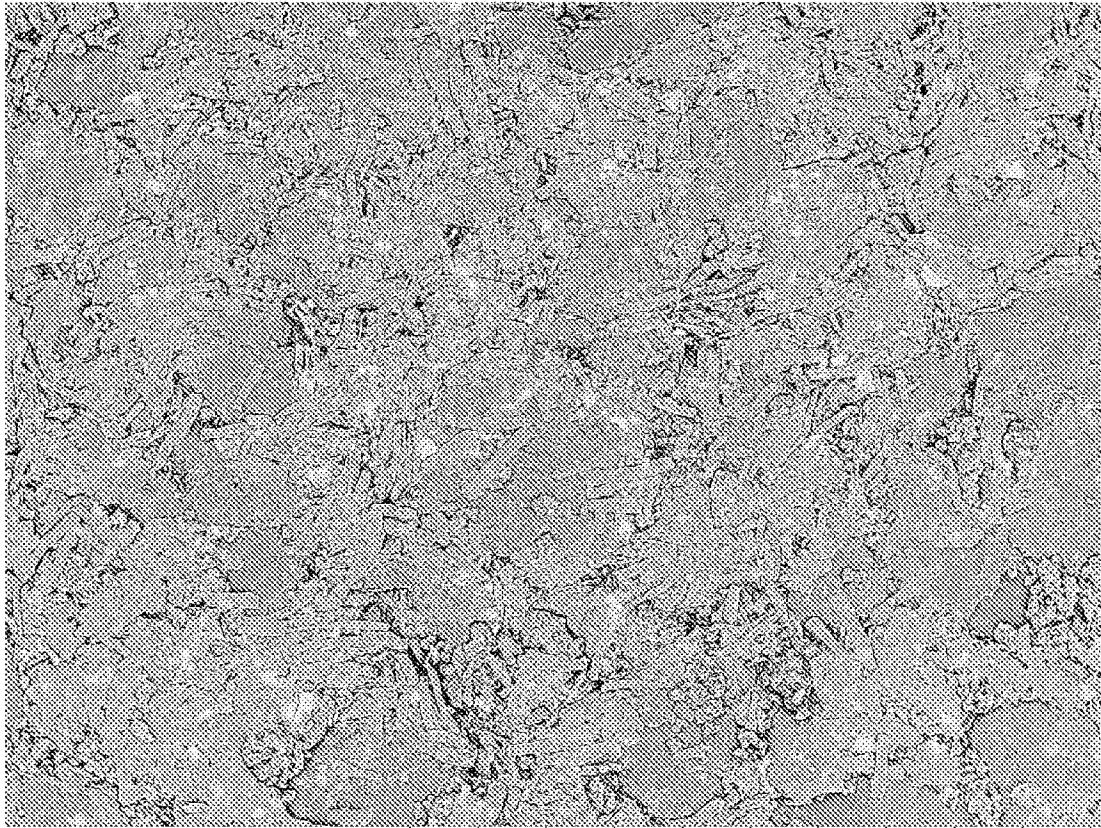
[請求項11]

80～300 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、

請求項1～10の何れか一項に記載の口腔内崩壊錠の製造方法。

[図1]

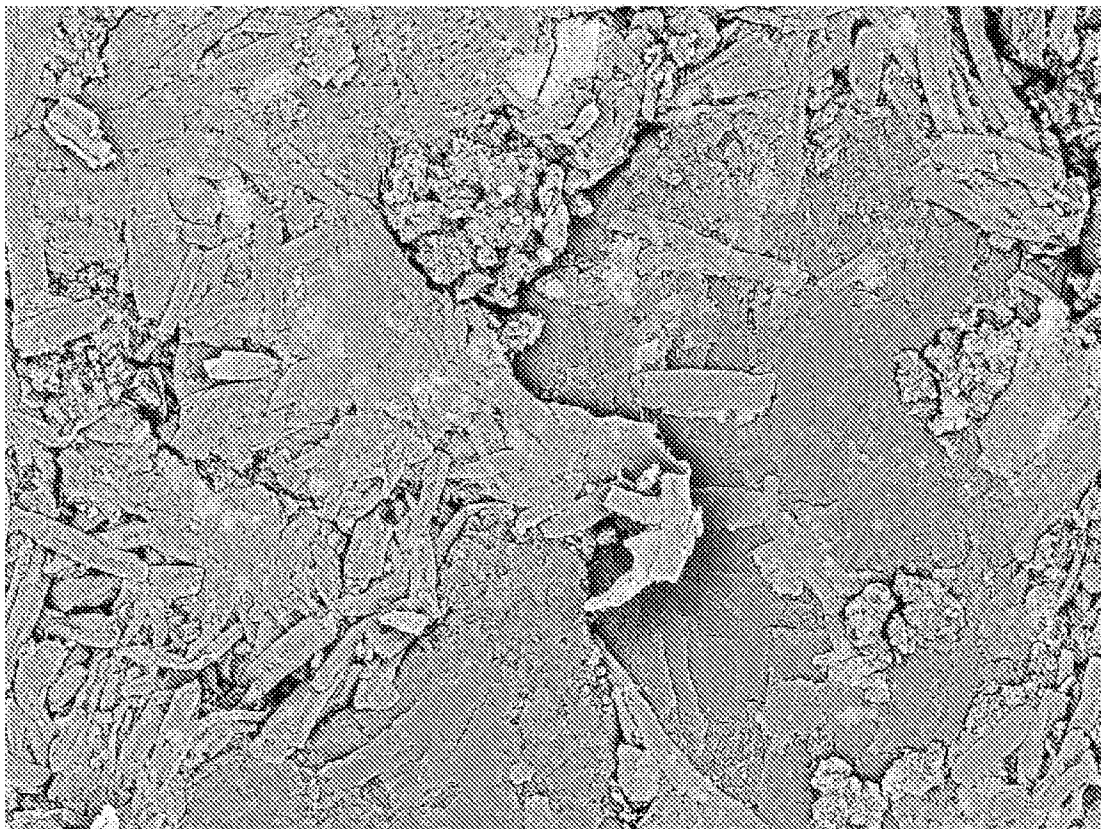


Miniscope0906

2019/05/28 10:43 HL

x100

1 mm



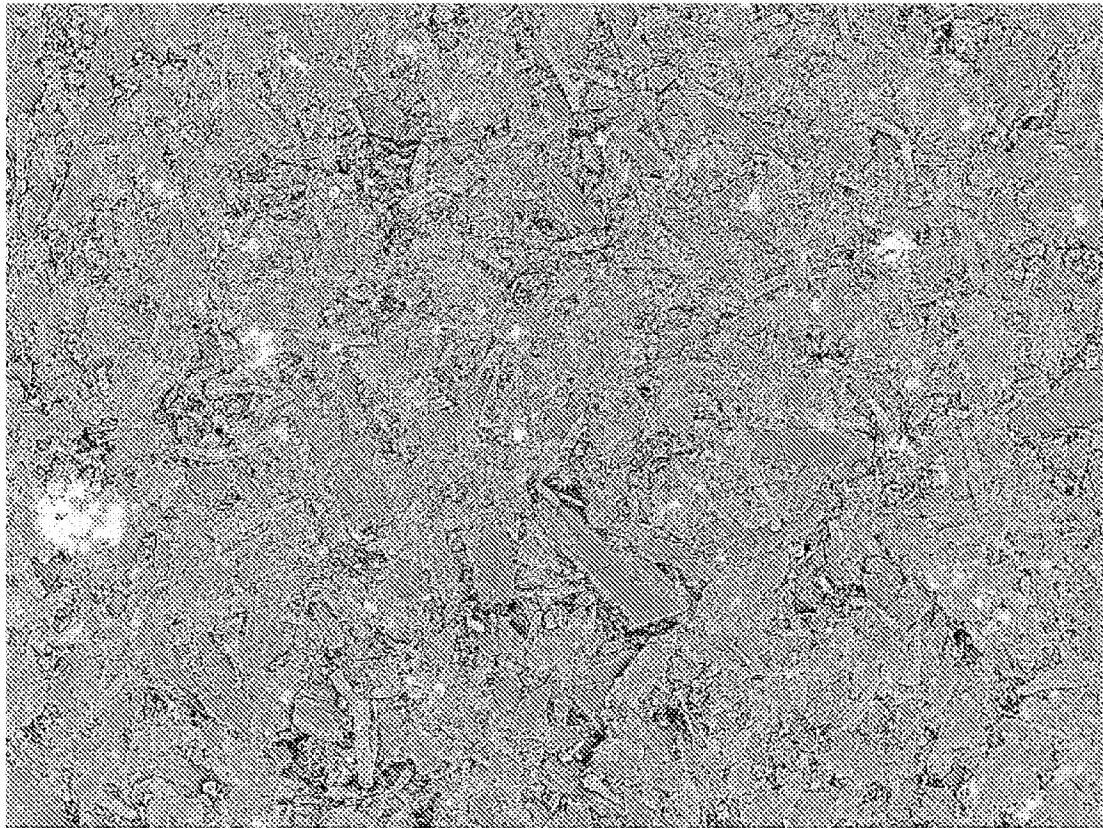
Miniscope0909

2019/05/28 10:48 HL

x300

300 μm

[図2]

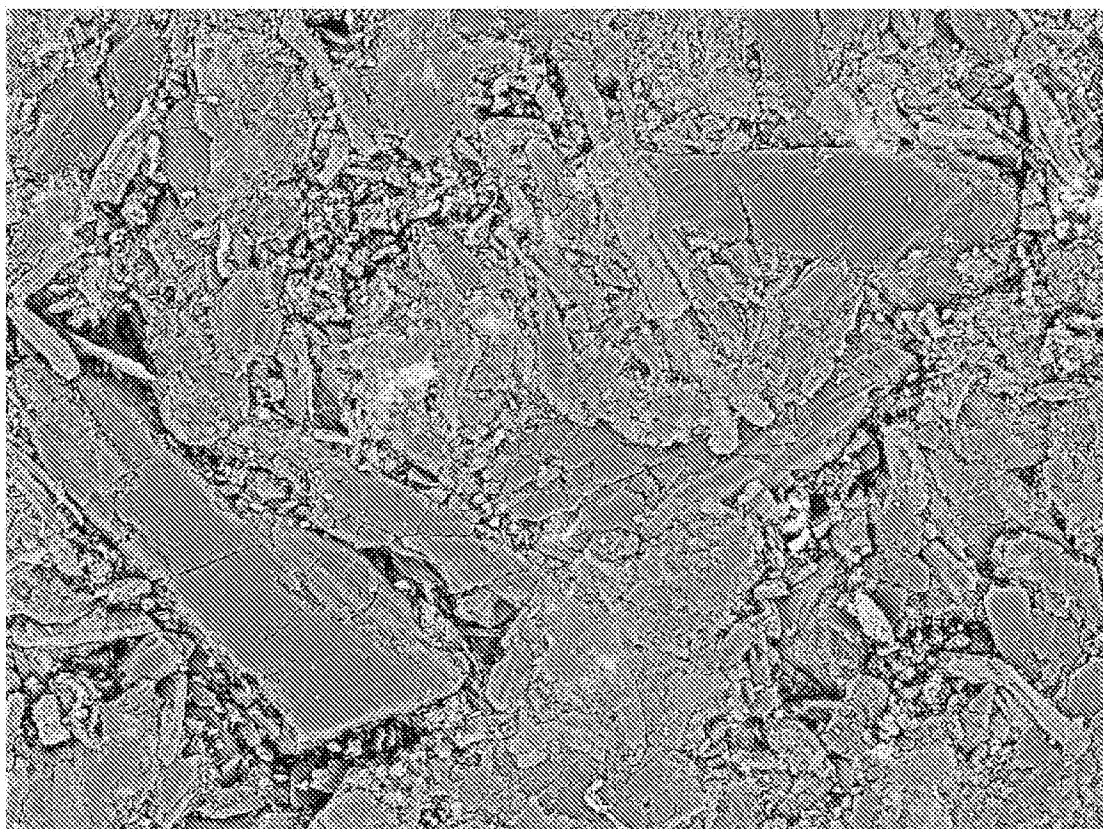


Miniscope0910

2019/05/28 10:58 HL

x100

1 mm



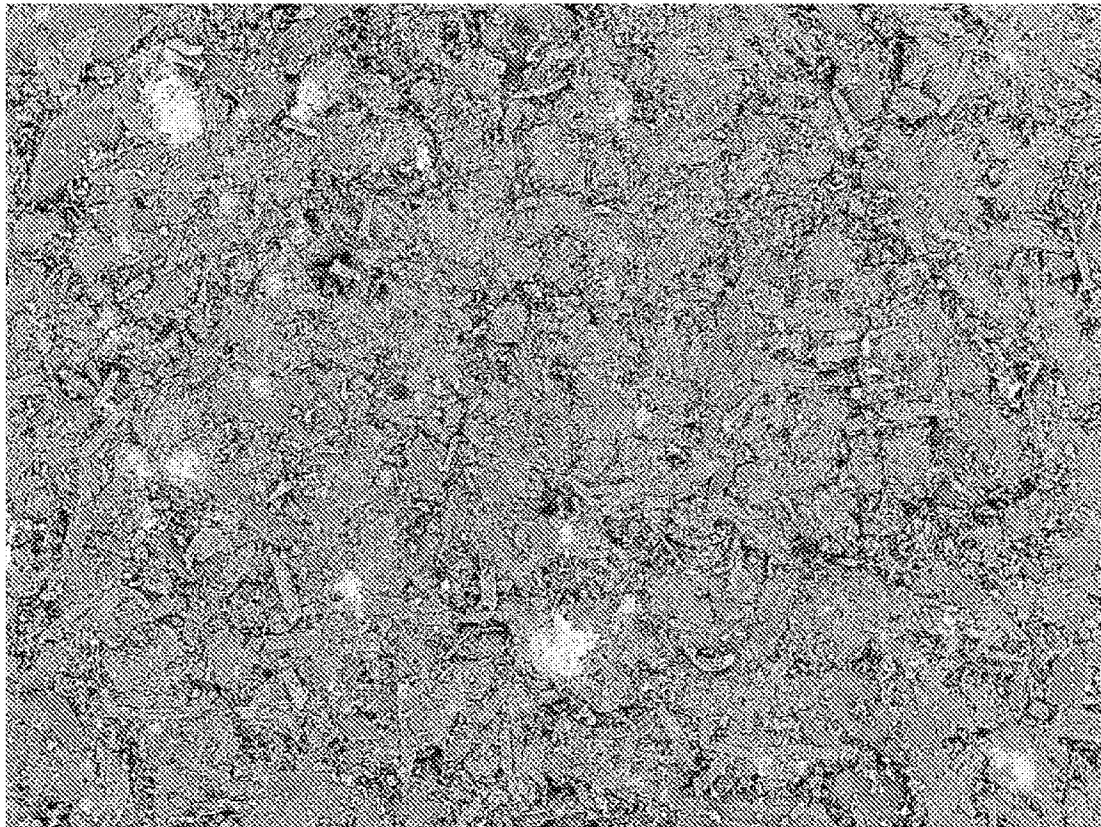
Miniscope0912

2019/05/28 11:01 HL

x300

300 μ m

[図3]

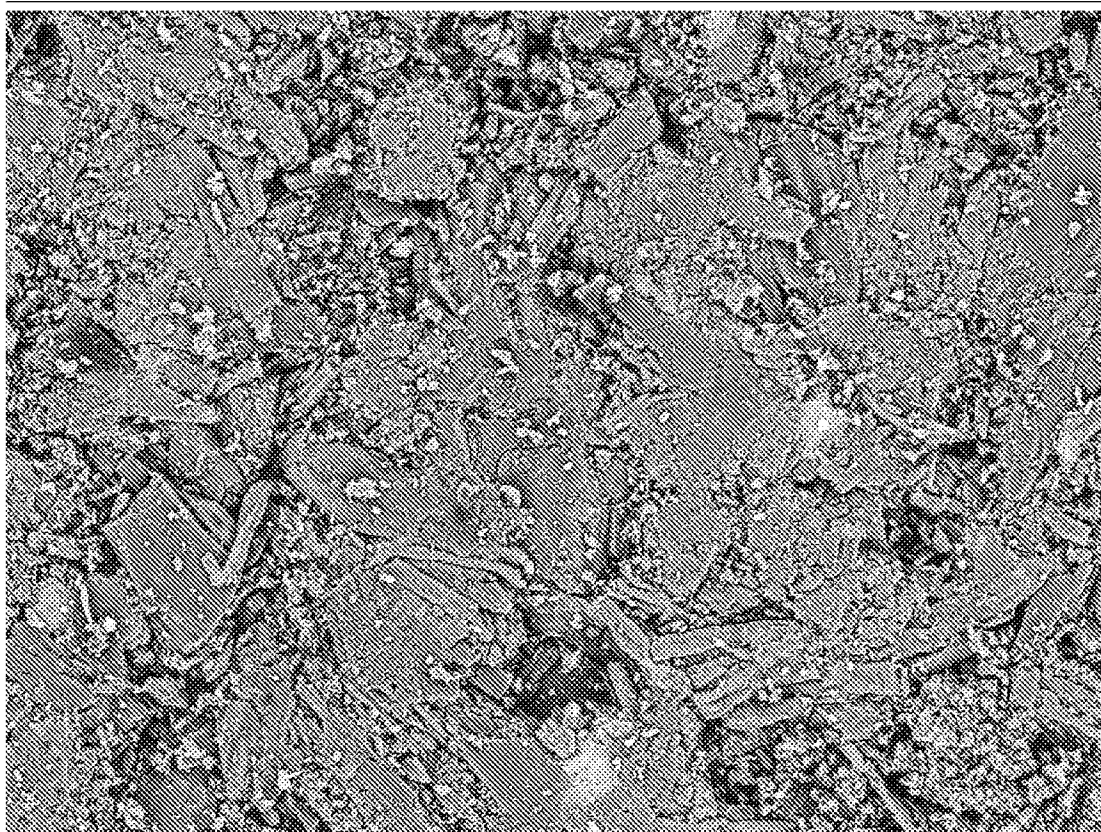


Miniscope0914

2019/05/28 11:12 HL

x100

1 mm



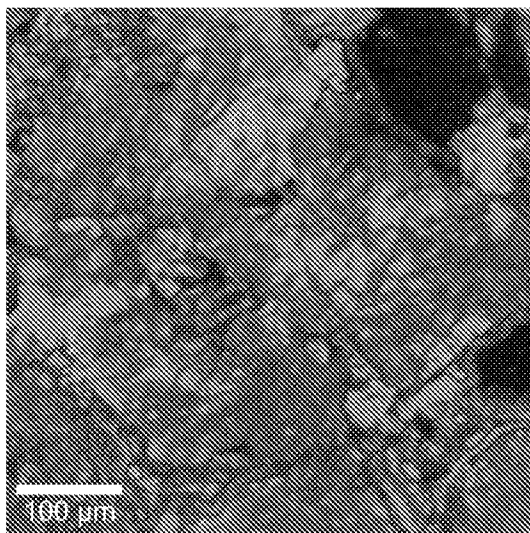
Miniscope0916

2019/05/28 11:14 HL

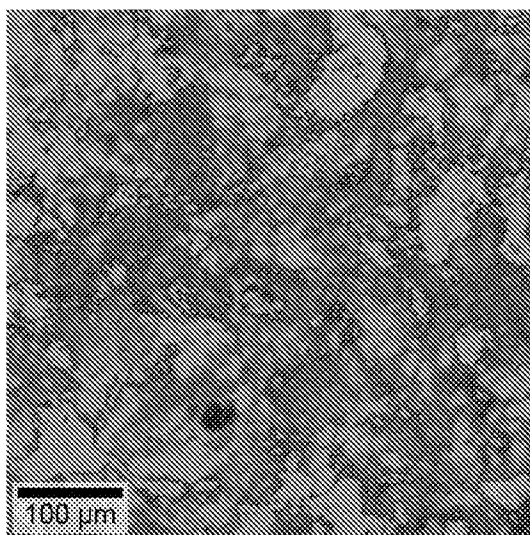
x300

300 μ m

[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/014429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/22(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)i; A61K 47/46(2006.01)i; A61K 31/167(2006.01)i		
FI: A61K31/167; A61K47/38; A61K9/20; A61K47/36; A61K47/32; A61K47/42; A61K47/26; A61K47/22; A61K47/46; A61K47/10		
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) A61K9/20; A61K47/10; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K47/46; A61K31/167		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan		1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan		1971-2020
Registered utility model specifications of Japan		1996-2020
Published registered utility model applications of Japan		1994-2020
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-106014 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13.05.2010 (2010-05-13) claim 1, paragraph [0028]	1-11
A	JP 3389205 B2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 24.03.2003 (2003-03-24) claim 1, example 1	1-11
A	WO 2005/123040 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 29.12.2005 (2005-12-29) claim 1, example 39	1-11
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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		"I" 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 15 June 2020 (15.06.2020)	Date of mailing of the international search report 23 June 2020 (23.06.2020)	
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/014429

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1271997 C (ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECH. CO., LTD.) 30.08.2006 (2006-08-30) claim 1	1-11
A	WO 2013/146917 A1 (DAICEL CORPORATION) 03.10.2013 (2013-10-03) example 15	1-11
A	WO 2010/134574 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 25.11.2010 (2010-11-25) entire text, all drawings	1-11
A	WO 2013/047353 A1 (NIPPON SODA CO., LTD.) 04.04.2013 (2013-04-04) entire text, all drawings	1-11
A	JP 2018-150242 A (ASAHI KASEI CORPORATION) 27.09.2018 (2018-09-27) entire text, all drawings	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/014429

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2010-106014 A	13 May 2010	(Family: none)	
JP 3389205 B2	24 Mar. 2003	US 2003/0161879 A1 claim 1, example 1	
WO 2005/123040 A1	29 Dec. 2005	(Family: none)	
CN 1271997 C	30 Aug. 2006	(Family: none)	
WO 2013/146917 A1	03 Oct. 2013	US 2015/0045452 A1 example 15 EP 2832350 A1 CN 104080443 A KR 10-2014-0144249 A	
WO 2010/134574 A1	25 Nov. 2010	(Family: none)	
WO 2013/047353 A1	04 Apr. 2013	US 2014/0356427 A1 whole document EP 2745848 A1 KR 10-2014-0051433 A CN 103826660 A	
JP 2018-150242 A	27 Sep. 2018	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/22(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)i; A61K 47/46(2006.01)i; A61K 31/167(2006.01)i FI: A61K31/167; A61K47/38; A61K9/20; A61K47/36; A61K47/32; A61K47/42; A61K47/26; A61K47/22; A61K47/46; A61K47/10</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K9/20; A61K47/10; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K47/46; A61K31/167</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年										
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																			
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年																			
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年																			
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2010-106014 A (大正製薬株式会社) 13.05.2010 (2010 - 05 - 13) 請求項 1, 段落 0028</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 3389205 B2 (武田薬品工業株式会社) 24.03.2003 (2003 - 03 - 24) 請求項 1, 実施例 1</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/123040 A1 (塩野義製薬株式会社) 29.12.2005 (2005 - 12 - 29) 請求項 1, 実施例 39</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1271997 C (ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECH. CO., LTD.) 30.08.2006 (2006 - 08 - 30) 請求項 1</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/146917 A1 (株式会社ダイセル) 03.10.2013 (2013 - 10 - 03) 実施例 15</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求項の番号	A	JP 2010-106014 A (大正製薬株式会社) 13.05.2010 (2010 - 05 - 13) 請求項 1, 段落 0028	1-11	A	JP 3389205 B2 (武田薬品工業株式会社) 24.03.2003 (2003 - 03 - 24) 請求項 1, 実施例 1	1-11	A	WO 2005/123040 A1 (塩野義製薬株式会社) 29.12.2005 (2005 - 12 - 29) 請求項 1, 実施例 39	1-11	A	CN 1271997 C (ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECH. CO., LTD.) 30.08.2006 (2006 - 08 - 30) 請求項 1	1-11	A	WO 2013/146917 A1 (株式会社ダイセル) 03.10.2013 (2013 - 10 - 03) 実施例 15	1-11
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 請求項の番号																		
A	JP 2010-106014 A (大正製薬株式会社) 13.05.2010 (2010 - 05 - 13) 請求項 1, 段落 0028	1-11																		
A	JP 3389205 B2 (武田薬品工業株式会社) 24.03.2003 (2003 - 03 - 24) 請求項 1, 実施例 1	1-11																		
A	WO 2005/123040 A1 (塩野義製薬株式会社) 29.12.2005 (2005 - 12 - 29) 請求項 1, 実施例 39	1-11																		
A	CN 1271997 C (ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECH. CO., LTD.) 30.08.2006 (2006 - 08 - 30) 請求項 1	1-11																		
A	WO 2013/146917 A1 (株式会社ダイセル) 03.10.2013 (2013 - 10 - 03) 実施例 15	1-11																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																				
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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							
* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																			
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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																			
“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	“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																			
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献																			
“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																				
<p>国際調査を完了した日</p> <p>15.06.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>23.06.2020</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>大西 隆史 4C 1149</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																			

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 請求項の番号
A	WO 2010/134574 A1 (大日本住友製薬株式会社) 25.11.2010 (2010 - 11 - 25) 全文、全図	1-11
A	WO 2013/047353 A1 (日本曹達株式会社) 04.04.2013 (2013 - 04 - 04) 全文、全図	1-11
A	JP 2018-150242 A (旭化成株式会社) 27.09.2018 (2018 - 09 - 27) 全文、全図	1-11

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
 PCT/JP2020/014429

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2010-106014 A	13.05.2010	(ファミリーなし)	
JP 3389205 B2	24.03.2003	US 2003/0161879 A1 Claim 1, Example 1	
WO 2005/123040 A1	29.12.2005	(ファミリーなし)	
CN 1271997 C	30.08.2006	(ファミリーなし)	
WO 2013/146917 A1	03.10.2013	US 2015/0045452 A1 Example 15 EP 2832350 A1 CN 104080443 A KR 10-2014-0144249 A	
WO 2010/134574 A1	25.11.2010	(ファミリーなし)	
WO 2013/047353 A1	04.04.2013	US 2014/0356427 A1 Whole Document EP 2745848 A1 KR 10-2014-0051433 A CN 103826660 A	
JP 2018-150242 A	27.09.2018	(ファミリーなし)	