

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2009年7月9日 (09.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/084678 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内
Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/073842

(22) 国際出願日:

2008年12月26日 (26.12.2008)

(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 2007-340704

2007年12月28日 (28.12.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 沢井製薬株式会社 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 奥村 友則 (OKUMURA, Tomonori) [JP/JP]; 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 浜口 伸子 (HAMAGUCHI, Nobuko) [JP/JP]; 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 岡村 康史 (OKAMURA, Yasufumi) [JP/JP]; 〒5320003 大阪府大阪市

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(54) Title: ORAL CAVITY DISINTEGRATING TABLET AND METHOD OF PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠およびその製造方法

(57) Abstract: The purpose of this object is to provide an oral cavity disintegrating tablet which quickly disintegrates in the oral cavity, can be easily produced, has a desired appropriate hardness and is excellent in storage stability, and a method of producing the same. An oral cavity disintegrating tablet which contains (a) one or more sugars or sugar alcohols selected from the group consisting of mannitol, lactose, xylitol, sucrose, erythritol and glucose and (b) a hydroxypropyl cellulose having a low substitution degree and is produced by a process comprising the steps of granulating a composition containing the components (a) and (b) as described above by the agitation granulation method and then compression-molding the granular product thus obtained, wherein the oral cavity disintegrating tablet is substantially free from a starch-based disintegrating agent. A method of producing an oral cavity disintegrating tablet which is substantially free from a starch-based disintegrating agent, comprising the steps of granulating a composition containing the components as described above by agitating and then compression-molding the granular product thus obtained.

(57) 要約: 本発明は、口腔内で速やかに崩壊し、製造が容易で、所望の適度な硬度を有し、保存安定性に優れた口腔内崩壊錠、およびその製造方法を提供する。(a) マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトールおよびグルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールおよび(b) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、上記成分(a)および(b)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造される口腔内崩壊錠であって、澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠。上記成分を含有する組成物を撹拌造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含む、該口腔内崩壊錠は澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠の製造方法。

WO 2009/084678 A1

明 細 書

口腔内崩壊錠およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠であって、製造が容易で、所望の適度な硬度を有し、保存安定性に優れた口腔内崩壊錠、およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、高齢化社会の到来や患者のコンプライアンス向上のため、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠の意義が重要視されるようになってきた。従来の口腔内崩壊錠としては、ゼラチン等の物質を用いて容器中で凍結乾燥することにより成型されたもの、湿った粉体もしくは造粒物を湿式打錠したもの等が知られているが、かかる錠剤は輸送の際に錠剤の割れ、欠けが発生することもしばしばあり、十分な硬度を有するとは言い難く、また製造方法も煩雑である。

さらに、従来の口腔内崩壊錠は、製造直後は良好な錠剤硬度を有していても、保管時に吸湿して硬度が低下してしまい、PTP包装から錠剤を取り出す際に割れや欠けが生じるという問題も発生しがちであった。これらの欠点を解消するために種々の検討がなされており、例えば、以下のような技術が文献上提案されている。

[0003] 特許文献1には、成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類を含有してなる、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物が開示されているが、本文献に記載された口腔内崩壊錠を製造するためには低圧で打錠した後の加湿・乾燥工程が必須条件のため、製造工程数が多く、操作も煩雑であった。また、製造直後にはある程度の硬度が得られるものの、保管時に吸湿して硬度が低下するという問題は依然として解決されないままであった。

[0004] 特許文献2には、平均粒子径30 μ m以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する錠剤が開示されており、製造直後に良好な錠剤硬度を示した旨、記載されているが、その硬度を保管中も維持できるか否かについては、何ら記載がない。

- [0005] 特許文献3には、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊型の硬化成型体組成物であって、有機酸と、炭酸塩と、これらとネットワークを形成しているネットワーク維持剤及び着色防止剤とを含有し、上記ネットワーク維持剤が、コーンスターチ、ポテトスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムから成る群より選ばれた少なくとも1種の難水溶性固形物質であり、上記着色防止剤が、エリスリトール、キシリトール、マンニトール及び乳糖から成る群より選ばれた少なくとも1種の水溶性糖類であり、上記有機酸と炭酸塩との混合物100重量部に対し、上記ネットワーク維持剤を25.0～625.0重量部、上記着色防止剤を25.0～937.5重量部配合して成る、ことを特徴とする口腔内崩壊型組成物が開示されているが、打錠後に錠剤を加熱して炭酸ガスおよび水を錠剤から放出させる必要があるため、特殊な製造設備および技術が必要であり、操作も煩雑である。また、温度や水分に不安定な有効成分に本文献の技術を応用することは不可能である。
- [0006] 特許文献4には、1)医薬成分、2)糖類および3)ヒドロキシプロポキシシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる速崩壊性固形製剤が開示されているが、本文献に使用されている低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは市販されていないため、広く利用可能であるとは言い難い。
- [0007] 特許文献5には、デンプン、水溶性賦形剤および薬効成分を含有し、かつ実質的にデンプン以外の結合剤を含有しないことを特徴とする錠剤が、特許文献6には、a) 活性成分、b) 平均粒子径が $30\ \mu\text{m}$ ～ $300\ \mu\text{m}$ の糖または糖アルコール、c) 崩壊剤およびd) セルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤が、特許文献7には、口腔内で速やかに崩壊する成型組成物であって、糖アルコールから成る賦形剤と、崩壊剤と、滑沢剤を含有して成り、この滑沢剤に対するエタノールの浸透速度が $3.0 \times 10^{-3}\ \text{g}^2/\text{sec}$ 以上であることを特徴とする口腔内崩壊型組成物が開示されているが、いずれの文献においても、記載されている錠剤硬度では割れや欠けが発生する虞があるため、実用上十分な硬度であるとは言い難く、また、保存時の錠剤の硬度や安定性については何ら記載がない。
- [0008] 特許文献8には、平均粒子径 $31\ \mu\text{m}$ ～ $80\ \mu\text{m}$ のD-マンニトール、活性成分、崩

壊剤及び0.01重量%～0.5重量%のステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠が開示されているが、外部滑沢噴霧装置という特殊な設備が必須である。

[0009] したがって、従来の技術では、実用上十分な錠剤硬度と保存安定性を有し、かつ通常の医薬品製剤設備を用いて簡便な方法により製造できる口腔内崩壊錠は知られていなかった。

特許文献1:国際公開第95/20380号パンフレット

特許文献2:国際公開第97/47287号パンフレット

特許文献3:特開平11-310539号公報

特許文献4:特開2000-103731号公報

特許文献5:国際公開第00/47233号パンフレット

特許文献6:特開2001-58944号公報

特許文献7:国際公開第2001/076565号パンフレット

特許文献8:国際公開第2003/103713号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠であって、製造が容易で、所望の適度な硬度を有し、保存安定性に優れた口腔内崩壊錠、およびその製造方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、鋭意検討を行った結果、口腔内崩壊錠に、(a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトール、グルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールおよび(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有させること、および製造において、上記成分(a)および(b)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含むことにより、口腔内で速やかに崩壊し、所望の適度な硬度を有する口腔内崩壊錠が、単純な工程で容易に製造できることを見出した。また、本発明者らは、上記方法において澱粉系崩壊剤を実質的に含有させないことで、保存安定性を向上させることができるこ

とも見出した。これらの知見に基づいて、さらに検討を進めて本発明を完成させた。

[0012] 本発明は、下記の[1]～[10]に関する。

[1](a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトールおよびグルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールおよび(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、上記成分(a)および(b)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造される口腔内崩壊錠であって、澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠。

[2]前記成分(a)、前記成分(b)、および(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトールおよびトレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールを含有し、上記成分(a)、(b)および(c)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造される、上記[1]記載の口腔内崩壊錠。

すなわち、(a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトールおよびグルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコール、(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトールおよびトレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールを含有し、上記成分(a)、(b)および(c)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造される口腔内崩壊錠であって、澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠。

[3]前記成分(a)の糖または糖アルコールの平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下である、上記[1]または[2]に記載の口腔内崩壊錠。

[4]前記成分(a)の糖または糖アルコールがマンニトールまたは乳糖である、上記[1]～[3]のいずれか1項に記載の口腔内崩壊錠。

[5]前記成分(c)の糖または糖アルコールが粉末還元麦芽糖水アメまたはマルトースである、上記[2]～[4]のいずれか1項に記載の口腔内崩壊錠。

[6](a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトールおよびグルコース

スからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールおよび(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含む口腔内崩壊錠の製造方法であって、該口腔内崩壊錠は澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠の製造方法。

[7]前記成分(a)、前記成分(b)、および(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトールおよびトレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールを含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含む、上記[6]記載の製造方法。

すなわち(a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトール、およびグルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコール、(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトールおよびトレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールを含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含む口腔内崩壊錠の製造方法であって、該口腔内崩壊錠は澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠の製造方法。

[8]前記成分(a)の糖または糖アルコールの平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下である、上記[6]または[7]に記載の製造方法。

[9]前記成分(a)の糖または糖アルコールがマンニトールまたは乳糖である、上記[6]～[8]のいずれか1項に記載の製造方法。

[10]前記成分(c)の糖または糖アルコールが粉末還元麦芽糖水アメまたはマルトースである、上記[7]～[9]のいずれか1項に記載の製造方法。

発明の効果

[0013] 本発明の口腔内崩壊錠は、単純な工程で容易に製造でき、口腔内で速やかに崩壊し、所望の適度な硬度を有し、無包装高温加湿条件下においても硬度低下や錠剤厚みの増加が少なく保存安定性に優れた口腔内崩壊錠である。

本発明の製造方法によれば、口腔内で速やかに崩壊し、所望の適度な硬度を有し、無包装高温加湿条件下においても硬度低下や錠剤厚みの増加が少なく保存安定

性に優れた口腔内崩壊錠が、単純な工程で容易に製造できる。また、本発明の製造方法によれば、打錠時のキャッピング (Capping) や臼内壁へのバインディング (Binding) 等の打錠障害が抑制される。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書において口腔内崩壊錠とは口腔内で唾液により速やかに崩壊する錠剤をいう。

[0015] 本発明の口腔内崩壊錠は、(a) マンニトール (特に、D-マンニトール)、乳糖 (特に、乳糖水和物)、キシリトール、スクロース、エリスリトール、グルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコール (本明細書において、成分(a)ともいう。) および (b) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (本明細書において、成分(b)ともいう。) を含有する。

[0016] 成分(a)としては、マンニトール、乳糖が好ましい。

[0017] 成分(a)の含有量は、製剤重量に対して、好ましくは50～95重量%、さらに好ましくは70～90重量%である。成分(a)は後述のように任意に水等に溶解して攪拌造粒の結合液としても用いることができるが、上記成分(a)の含有量には該結合液として用いる量も含まれる。該結合液として用いる場合の使用量は、上記成分(a)の含有量のうち、好ましくは10重量%未満、さらに好ましくは2～5重量%程度である。

[0018] 成分(a)の糖または糖アルコールの平均粒子径は、好ましくは50 μ m以下、さらに好ましくは10～20 μ mである。平均粒子径が50 μ mを超えると崩壊時間が延長する傾向がある。

[0019] 上記成分(a)の糖または糖アルコールの平均粒子径は、攪拌造粒に付する前の原料として上記の範囲であることを意味し、その後の製造過程や製剤保存中に平均粒子径が変化してもよい。

[0020] 平均粒子径が上記の範囲である成分(a)の糖または糖アルコールは、市販品として入手可能である。または市販品を常法により粉砕して粒度を調整後、用いることもできる。

[0021] ここで、本明細書において、平均粒子径とは、気流式分散器を用いた乾式法に基

づいて測定した粒度分布における50%累積粒径を表す。

[0022] 本発明において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、グレードなどを特に限定する必要はなく、市販品を用いることができる。例えば、ヒドロキシプロポキシシル基含量が7.0~12.9重量%程度の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いることができる。

[0023] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量は、製剤重量に対して、好ましくは3~20重量%、さらに好ましくは5~15重量%である。

[0024] 本発明の口腔内崩壊錠は、(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトール、トレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコール(本明細書において、成分(c)ともいう。)を含有することが好ましい。成分(c)を含有させることで、より錠剤硬度が上昇する。

成分(c)としては、粉末還元麦芽糖水アメ、マルトースが好ましい。

[0025] 成分(c)の含有量は、製剤重量に対して、好ましくは0.1~5重量%、さらに好ましくは0.1~1重量%である。

[0026] 本発明の口腔内崩壊錠は、澱粉系崩壊剤(例えば、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、コメデンプン、コムギデンプン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン等)を実質的に含有しない。

ここで、本明細書において「実質的に含有しない」とは、製剤の保存安定性に悪影響を与える量を含有しないことを意味する。具体的には、澱粉系崩壊剤の含有量は、製剤重量に対して、好ましくは5重量%以下、より好ましくは3重量%以下、さらに好ましくは1重量%以下である。

[0027] 本発明の口腔内崩壊錠は、タウマチン含有することが好ましい。タウマチンの含有量は、製剤重量に対して、好ましくは0.1~5重量%、さらに好ましくは0.1~1重量%である。タウマチンは一般に活性成分の苦味マスキングのために添加される甘味料であるが、本発明においてタウマチン含有させることで製造時における成形性が向上し、硬度が上昇するという効果を有する。

[0028] 本発明の口腔内崩壊錠は、上記の成分以外にも、固形製剤において通常用いられる添加剤を含有していてもよい。添加剤としては、例えば、賦形剤、澱粉系崩壊剤

以外の崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、矯味剤、甘味剤、コーティング剤、着色剤、香料等が挙げられる。これら添加剤の含有量は特に限定されず、製剤分野において慣用の量を適宜選択すればよいが、成分(a)および(b)以外の添加剤の総量(成分(c)を含む場合は、成分(a)～(c)以外の添加剤の総量)として、製剤重量に対して、好ましくは50重量%以下、さらに好ましくは25重量%以下である。

[0029] 本発明の口腔内崩壊錠は、医薬成分等の活性成分を含有していてもよく、または活性成分を含有せずにプラセボ等として用いてもよい。活性成分としては、特に限定されないが、例えば、(±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート、ファモチジン、アトルバスタチンカルシウム水和物、酒石酸ゾルピデム、スマトリプタンコハク酸塩、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、グリメピリド、タルチレリン水和物等が挙げられる。活性成分の含有量は、臨床上用いられている量を基準として適宜選択すればよいが、製剤重量に対して、好ましくは50重量%以下、さらに好ましくは25重量%以下である。

[0030] 本発明の口腔内崩壊錠は、上記成分(a)および(b) (好ましくは上記成分(a)、(b)および(c))を含有する組成物を攪拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造されることを特徴とする。本発明においては、攪拌造粒により造粒物が球形化されることで、続く圧縮成形工程における打錠障害(特に、臼内壁へのバインディング)が防止されるものと考察する。

以下、本発明の口腔内崩壊錠の製造方法について詳細に説明する。

[0031] 1. 造粒工程

上記成分(a)および(b) (好ましくは上記成分(a)、(b)および(c))、任意の活性成分および/または任意の添加剤を混合する。添加剤としては、例えば、賦形剤(例、タルク)、澱粉系崩壊剤以外の崩壊剤(例、クロスポビドン)、甘味剤、着色剤、香料等が挙げられる。活性成分は苦味のマスキング等の目的のために、予め賦形剤(例、タルク)と混合しコーティング剤(例、エチルセルロース水分散液、トリアセチン)でコーティングしてもよい。

上記混合物を攪拌造粒法により造粒する。攪拌造粒法は、一般に高速攪拌造粒法

とも称されている。ここで、(高速)攪拌造粒法とは、造粒機の底部に配設した主翼を回転させながら結合剤溶液を混合粉末に滴下ないしスプレーによって混合末に与え、大粒子を形成した後、これを側壁のチョッパーにより解砕し、所望粒度に造粒する方法である(佐川良寿著、「医薬品製剤技術」、シーエムシー出版、2002年発行、第108ページ)。

攪拌造粒法による造粒は、いわゆる攪拌造粒機(高速攪拌造粒機とも称されている。)(例、ハイスピードミキサー、LFS-GS-2J(深江パウテック(株)製);バーチカルグラニュレータ(パウレック製);ニュースピードニーダー(岡田精工製)等)を用いて行うことができる。主翼、チョッパーの回転数は特に限定されず、攪拌造粒において通常用いられる範囲から適宜選択すればよい。具体的には、上記混合物を攪拌造粒機中で、結合液(例、水、または、必要により他の添加剤を混合してもよい)を添加し造粒する。本発明においてタウマチンを配合する場合は、特に限定されないが、該結合液中に含有させて添加してもよい。

[0032] 2. 圧縮成形工程

造粒工程で得られた造粒物に、任意の活性成分および/または任意の添加剤(例、流動化剤(例、軽質無水ケイ酸)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム)、香料)を添加し、混合して、打錠機等により圧縮成形する。圧縮成形圧力(打錠圧力)は、通常錠剤の製造において用いられる範囲から適宜選択すればよく、特に限定されないが、200kg以上であることが好ましい。

[0033] 上記のようにして製造される本発明の口腔内崩壊錠は、打錠後の加湿・乾燥工程という煩雑な工程や外部滑沢噴霧装置という特殊な設備がなくても容易に製造できるにも拘わらず、所望の適度な硬度を有し、および口腔内で速やかに崩壊し、優れた保存安定性を示す。

本発明の口腔内崩壊錠の硬度は、直径6~7mm、厚さ約3mmの錠剤の場合で、通常3~6kg程度である。ここで、本明細書において錠剤の硬度は、シュロイニゲル錠剤硬度計(Dr. Schleuniger Pharmatron AG)で測定した値である。

[0034] 本発明の口腔内崩壊錠の口中での崩壊時間は製剤の形状、用量等によっても異

なるが、通常60秒以内、好ましくは30秒以内である。

[0035] 本発明の口腔内崩壊錠の大きさ、形状は、特に限定されず、また、割線を有する分割錠としてもよい。

[0036] 本発明の口腔内崩壊錠は、水なしで服用することができる。

実施例

[0037] 以下に実施例、比較例および試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これらによって本発明が限定されるものではない。

[0038] 実施例1

(±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-3, 5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、20.79g)((±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-3, 5-ピリジンジカルボキシラートとして、15.0g)、D-マンニトール(280.41g、平均粒子径10~20 μ m)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(39.6g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1.2g)、アスパルテーム(7.2g)及び着色剤(微量)を攪拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物に精製水(120g)を添加して、引き続き攪拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(3.6g)、香料(微量)及びフマル酸ステアリルナトリウム(7.2g)を添加して混合した(固形分合計360.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株)製)で、 ϕ 7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力470~510kgで打錠し、1錠あたり活性成分を5.0mg(塩基換算)含有する重量120.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の硬度は約4kg、口腔内崩壊時間は約20~30秒であった。

[0039] 実施例1では、打錠時にキャッピング(Capping)および臼内壁へのバインディング(Binding)は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

このことから、結合剤としての機能を有するトウモロコシデンプンを添加せず、精製

水のみを使用した場合であっても、本発明の製造方法によれば、打錠障害が防止できることが確認された。

また、本発明の製造方法を用いることにより、打錠後の加湿・乾燥工程という煩雑な工程や外部滑沢噴霧装置という特殊な設備がなくても容易に製造でき、良好な錠剤硬度の口腔内崩壊錠が得られた。

[0040] 実施例2

ファモチジン(30.0g)及びタルク(微量)を、流動層造粒機(MP-01/SFP仕様、パウレック(株))で混合し、別途エチルセルローズ水分散液(30g(固形分量9.0g))及びトリアセチン(2.25g)を混合して調製したコーティング液で、引き続き流動層造粒機(MP-01、パウレック(株))を用いてコーティングした。得られたコーティング粒に、D-マンニトール(239.55g、平均粒子径10~20 μ m)、低置換度ヒドロキシプロピルセルローズ(60.0g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1.2g)及びアスパルテーム(7.2g)を加えて攪拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物に精製水(120g)を添加して、引き続き攪拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(3.6g)、香料(微量)及びフマル酸ステアリルナトリウム(7.2g)を添加して混合した(固形分合計360.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、 ϕ 7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力約670kgで打錠し、1錠あたりファモチジン10.0mgを含有する重量120.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の硬度は約3.5kg、口腔内崩壊時間は約20~30秒であった。

[0041] 実施例2では、打錠時にキャッピング(Capping)および臼内壁へのバインディング(Binding)は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

[0042] 実施例3

(±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシレート ベンゼ

ンスルホナート(活性成分、13.88g)((±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラートとして、10.0g)、D-マンニトール(269.72g、平均粒子径10~20 μ m)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(38.0g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1.2g)、アスパルテーム(6.8g)及び着色剤(微量)を撹拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物に精製水(112g)を添加して、引き続き撹拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(3.6g)、香料(微量)及びフマル酸ステアリルナトリウム(6.8g)を添加して混合した(固形分合計340.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、 ϕ 6R面杵を用い、打錠圧力約600kgで打錠し、1錠あたり活性成分を2.5mg(塩基換算)含有する重量85.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは2.80mm、硬度は約4.5kg、口腔内崩壊時間は約20~30秒であった。

[0043] 実施例3では、打錠時にキャッピング(Capping)および臼内壁へのバインディング(Binding)は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

[0044] 実施例4

(±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、13.88g)((±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラートとして、10.0g)、D-マンニトール(269.32g、平均粒子径10~20 μ m)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(38.0g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1.2g)、アスパルテーム(6.8g)及び着色剤(微量)を撹拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物にタウマチン(0.4g)を精製水(112g)に溶解して添加し、引き続き撹拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富

山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(3.6g)、香料(微量)及びフマル酸ステアリルナトリウム(6.8g)を添加して混合した(固形分合計340.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、φ6R面杵を用い、打錠圧力約600kgで打錠し、1錠あたり活性成分を2.5mg(塩基換算)含有する重量85.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは2.74mm、硬度は約5.5kg、口腔内崩壊時間は約20～30秒であった。

[0045] 実施例4では、打錠時にキャッピング(Capping)および臼内壁へのバインディング(Binding)は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

[0046] 実施例5

(±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、20.79g)((±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(o-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラートとして、15.0g)、D-マンニトール(281.11g、平均粒子径10～20 μm)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(39.6g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1.2g)、アスパルテーム(3.6g)及び着色剤(微量)を撹拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物にタウマチン(0.9g)を精製水(120g)に溶解して添加し、引き続き撹拌造粒機(LFS-GS-2J、深江パウテック(株))で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(3.6g)、香料(微量)及びフマル酸ステアリルナトリウム(7.2g)を添加して混合した(固形分合計360.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、φ7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力510～570kgで打錠し、1錠あたり活性成分を5.0mg(塩基換算)含有する重量120.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは2.98mm、硬度は約4.8kg、口腔内崩壊時間は約20～30秒であった。

[0047] 実施例5では、打錠時にキャッピング (Capping) および臼内壁へのバインディング (Binding) は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

[0048] 実施例6

D-マンニトール (281.11g) の代わりに乳糖水和物 (281.11g、平均粒子径約 $30\mu\text{m}$) を用いて、打錠圧力を $520\sim 570\text{kg}$ に変更した以外は実施例5と同様にして、口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは 2.95mm 、硬度は約 4.0kg 、口腔内崩壊時間は約 $20\sim 30$ 秒であった。

[0049] 実施例6では、打錠時にキャッピング (Capping) および臼内壁へのバインディング (Binding) は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

実施例5のD-マンニトールベース処方として製した製剤及び実施例6の乳糖をベース処方として製した製剤は、いずれも適度な硬度を有しおよび速やかに口腔内で崩壊するものであって口腔内崩壊錠としての機能を有するものであった。よって、本発明においては、糖、糖アルコールのいずれもベース処方とすることが可能である。

[0050] 実施例7

粉末還元麦芽糖水アメ (1.2g) の代わりにマルトース (1.2g) を用いて、打錠圧力を $520\sim 570\text{kg}$ に変更した以外は実施例5と同様にして、口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは 2.98mm 、硬度は約 5.0kg 、口腔内崩壊時間は約 $20\sim 30$ 秒であった。

[0051] 実施例5の粉末還元麦芽糖水アメの代わりにマルトースを添加して製造した実施例7の製剤において、実施例5と同様にキャッピング (Capping) および臼内壁へのバインディング (Binding) 等の打錠障害は認められず、硬度・口腔内崩壊時間も同様の結果であった。よって、粉末還元麦芽糖水アメに限定するものではなく、成形性の高い糖を添加することで、同様の効果が得られる。

[0052] 実施例8

打錠圧力を $470\sim 510\text{kg}$ に変更した以外は実施例5と同様にして、口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは3.00mm、硬度は約4kg、口腔内崩壊時間は約20秒であった。

[0053] 実施例9

活性成分及び粉末還元麦芽糖水アメを用いず、D-マンニトール(281.11g)をD-マンニトール(305.1g、平均粒子径10~20 μ m)に変更し、打錠圧力を500~550kgに変更した以外は実施例5と同様にして、口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の錠剤厚さは3.05mm、硬度は約3.5kg、口腔内崩壊時間は約20秒であった。

[0054] 実施例8および9では、打錠時にキャッピング(Capping)および臼内壁へのバインディング(Binding)は起こらず、得られた錠剤に割れ、欠け、傷は確認されなかった。

また、実施例8及び9の結果より、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの処方系を用い、撹拌造粒にて製する本発明の処方・製造方法においては、粉末還元麦芽糖水アメを添加しなくても、十分な硬度を有し、適度な口腔内崩壊時間を示す口腔内崩壊錠が得られることが示された。

[0055] 比較例1

($\pm$)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、20.79g)(($\pm$)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラートとして、15.0g)、D-マンニトール(250.41g、平均粒子径10~20 μ m)、トウモロコシデンプン(30.0g)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(10.8g、信越化学工業株式会社)、アスパルテーム(3.0g)、軽質無水ケイ酸(1.8g)及び着色剤(微量)を流動層造粒機(MP-01、パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物に10%D-マンニトール水溶液(360g(固形分量36.0g))を噴霧により添加して、引き続き流動層造粒機(MP-01、パウテック(株))で造粒後、乾燥した。造粒物を22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、香料(微量)及びステアリン酸マグネシウム(7.2g(理論量))を添加して混合した(固形分合計360.0g)。得

られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、 ϕ 7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力500～600kgで打錠し、1錠あたり活性成分を5.0mg(塩基換算)含有する重量120.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

[0056] 比較例1では、打錠時にキャッピング(Capping)が起こり、錠剤が割れた。また、臼内壁へのバインディング(Binding)も起こり、錠剤側面部(帯部)に傷が確認された。

[0057] 比較例2

($\pm$)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、20.79g)(($\pm$)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラートとして、15.0g)、D-マンニトール(249.21g、平均粒子径10～20 μ m)、トウモロコシデンプン(30.0g)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(10.8g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1.2g)、アスパルテーム(3.0g)、軽質無水ケイ酸(1.8g)及び着色剤(微量)を流動層造粒機(MP-01、パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物に10%D-マンニトール水溶液(360g(固形分量36.0g))を噴霧により添加して、引き続き流動層造粒機(MP-01、パウテック(株))で造粒後、乾燥した。造粒物を22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、香料(微量)及びステアリン酸マグネシウム(7.2g)を添加して混合した(固形分合計360.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、 ϕ 7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力570～660kgで打錠し、1錠あたり活性成分を5.0mg(塩基換算)含有する重量120.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の硬度は約5kg、口腔内崩壊時間は約30秒であった。

[0058] 比較例2では、打錠時に臼内壁へのバインディング(Binding)が起こり、錠剤側面部(帯部)に傷が確認された。

[0059] 比較例3

($\pm$)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、6.93g)(($\pm$)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノ

エトキシ)メチル]－4－(o-クロロフェニル)－1, 4－ジヒドロ－6－メチル－3, 5－ピリジンジカルボキシラートとして、5. 0g)、D－マンニトール(91. 47g)、トウモロコシデンプン(10. 0g)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(3. 6g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(0. 4g)、アスパルテーム(1. 0g)及び着色剤(微量)を乳鉢中で混合し、得られた混合物に10%D－マンニトール水溶液(30g(固形分量3. 0g))を添加して、引き続き乳鉢中で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(1. 2g)、香料(微量)及びステアリン酸マグネシウム(2. 4g)を添加して混合した(固形分合計120. 0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、φ7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力550～650kgで打錠し、1錠あたり活性成分を5. 0mg(塩基換算)含有する重量120. 0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の硬度は約5kg、口腔内崩壊時間は約30秒であった。

[0060] 比較例3では、混練法により造粒を行ったが打錠時に臼内壁へのバインディング(Binding)が起こり、錠剤側面部(帯部)に傷が確認された。

[0061] 比較例4

(±)－3－エチル 5－メチル 2－[(2－アミノエトキシ)メチル]－4－(o-クロロフェニル)－1, 4－ジヒドロ－6－メチル－3, 5－ピリジンジカルボキシラート ベンゼンスルホナート(活性成分、20. 79g)((±)－3－エチル 5－メチル 2－[(2－アミノエトキシ)メチル]－4－(o-クロロフェニル)－1, 4－ジヒドロ－6－メチル－3, 5－ピリジンジカルボキシラートとして、15. 0g)、D－マンニトール(270. 21g、平均粒子径10～20 μm)、トウモロコシデンプン(30. 0g)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(10. 8g、信越化学工業株式会社)、粉末還元麦芽糖水アメ(1. 2g)、アスパルテーム(7. 2g)及び着色剤(微量)を攪拌造粒機(LFS－GS－2J、深江パウテック(株))を用いて混合し、得られた混合物に10%D－マンニトール水溶液(90g(固形分量9. 0g))を添加して、引き続き攪拌造粒機(LFS－GS－2J、深江パウテック(株))で造粒した。造粒物を通気式乾燥機(富山産業(株))を用いて60℃で乾燥した後、22号篩で整粒した。整粒物を袋に入れ、軽質無水ケイ酸(3. 6g)、香料(微量)及び

フマル酸ステアリルナトリウム(7.2g)を添加して混合した(固形分合計360.0g)。得られた混合物を、単発打錠機(菊水製作所(株))で、 ϕ 7R面(割線入り)杵を用い、打錠圧力470～550kgで打錠し、1錠あたり活性成分を5.0mg(塩基換算)含有する重量120.0mgの口腔内崩壊錠を製造した。

得られた口腔内崩壊錠の製造直後の硬度は約4kg、口腔内崩壊時間は約20～30秒であった。

[0062] 試験例1

実施例1の口腔内崩壊錠の保存安定性を調べるために、実施例1及び比較例4の口腔内崩壊錠を無包装25℃75%RH及び無包装40℃75%RHの条件下でそれぞれ1ヶ月間保存した後、硬度(kg)を測定した。測定結果を表1に示す。

[0063] [表1]

保存条件	実施例 1	比較例 4
試験開始時	4.0 kg	4.2 kg
(無包装)25℃75%RH 1ヶ月	3.5 kg	2.8 kg
(無包装)40℃75%RH 1ヶ月	3.7 kg	2.3 kg

[0064] 表1から、実施例1では、無包装25℃75%RH及び無包装40℃75%RHの条件下で1ヶ月保存後の硬度の低下は0.5kg及び0.3kgであったのに対して、比較例4では、1.4kg及び1.9kgであった。

上記の結果より、トウモロコシデンプン含有している比較例4の口腔内崩壊錠は、攪拌造粒により製造しているにも拘らず硬度低下が大きかった。一方、トウモロコシデンプン等の澱粉系崩壊剤を含有しない実施例1の口腔内崩壊錠は、高温多湿(無包装)条件下であっても、優れた保存安定性を有することが示された。この結果および前述の実施例1の結果から、本発明の製造方法によれば、打錠障害が防止され、かつ優れた保存安定性を有する口腔内崩壊錠を得ることができる。

[0065] 試験例2

実施例1の口腔内崩壊錠の保存安定性を調べるために、実施例1及び比較例1の口腔内崩壊錠を無包装25℃75%RH及び無包装40℃75%RHの条件下でそれぞれ1ヶ月間保存した後、錠剤厚みを測定した。測定結果を表2に示す。

[0066] [表2]

	実施例 1	比較例 1
試験開始時	3.00 mm	2.98 mm
(無包装) 25°C75%RH 1 ヶ月	3.04 mm	3.05 mm
(無包装) 40°C75%RH 1 ヶ月	3.05 mm	3.07 mm

[0067] 表2から、実施例1では、無包装25°C75%RH及び無包装40°C75%RHの条件下で1ヶ月保存後の錠剤厚みの増加は0.04mm及び0.05mmであったのに対して、比較例1では、0.07mm及び0.09mmであった。

上記の結果より、実施例1の口腔内崩壊錠は、高温多湿(無包装)条件下であっても、錠剤厚みの変化が少なく、より優れた保存安定性を有することが示された。この結果および前述の実施例1の結果から、本発明の製造方法によれば、打錠障害が防止され、かつ優れた保存安定性を有する口腔内崩壊錠を得ることができる。

[0068] 試験例3

実施例3及び4で製造した口腔内崩壊錠について、引っ張り強度及び摩損度を測定した。引っ張り強度は、シュロイニゲル硬度計(Dr. Schleuniger Pharmatron AG)により求めた破断面積荷重から、下式にて算出した。

$$\text{引っ張り強度 (N/cm}^2\text{)} = 2 \times \text{破断荷重 (N)} / (\pi \times \text{錠剤直径 (cm)} \times \text{錠剤厚み (cm)})$$

摩損度は、25回転/分×20分=500回転にて測定した。

結果を表3に示す。

[0069] [表3]

	引っ張り強度 (N/cm ²)	摩損度 (%)	硬度 (kg)
実施例 3	167	1.23	約 4.5
実施例 4	209	1.08	約 5.5

[0070] 上記の結果より、タウマチン無添加の実施例3の製剤に対して、実施例4の製剤では、タウマチンの添加により、引っ張り強度が増大しおよび摩損度が低下して成形性が向上した。

このように、実施例4の口腔内崩壊錠では、実施例3に対して、タウマチンの添加に

より、同程度の打圧では成形性が向上し、硬度が上昇した。

[0071] 試験例4

実施例8及び9の口腔内崩壊錠の保存安定性を調べるために、実施例8及び9の口腔内崩壊錠を無包装25℃75%RH及び無包装40℃75%RHの条件下でそれぞれ1ヶ月間保存した後、硬度(kg)を測定した。測定結果を表4に示す。

[0072] [表4]

保存条件	実施例 8	実施例 9
試験開始時	4.0 kg	3.5 kg
(無包装)25℃75%RH 1ヶ月	3.5 kg	4.0 kg
(無包装)40℃75%RH 1ヶ月	3.7 kg	3.5 kg

[0073] 上記の結果より、本発明の処方・製造方法による口腔内崩壊錠は、粉末還元麦芽糖水アメの有無に関わらず、高温多湿(無包装)条件下であっても、優れた保存安定性を有することが示された。

産業上の利用可能性

[0074] 本発明の口腔内崩壊錠は、単純な工程で容易に製造でき、口腔内で速やかに崩壊し、所望の適度な硬度を有し、保存安定性に優れた口腔内崩壊錠である。

本発明の製造方法によれば、口腔内で速やかに崩壊し、所望の適度な硬度を有し、保存安定性に優れた口腔内崩壊錠が、単純な工程で容易に製造できる。

[0075] この出願は、日本で出願された特願2007-340704を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

- [1] (a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトールおよびグルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールおよび(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、上記成分(a)および(b)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造される口腔内崩壊錠であって、澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠。
- [2] 前記成分(a)、前記成分(b)、および(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトールおよびトレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールを含有し、上記成分(a)、(b)および(c)を含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含んで製造される、請求項1記載の口腔内崩壊錠。
- [3] 前記成分(a)の糖または糖アルコールの平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下である、請求項1または2に記載の口腔内崩壊錠。
- [4] 前記成分(a)の糖または糖アルコールがマンニトールまたは乳糖である、請求項1～3のいずれか1項に記載の口腔内崩壊錠。
- [5] 前記成分(c)の糖または糖アルコールが粉末還元麦芽糖水アメまたはマルトースである、請求項2～4のいずれか1項に記載の口腔内崩壊錠。
- [6] (a)マンニトール、乳糖、キシリトール、スクロース、エリスリトールおよびグルコースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールおよび(b)低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含む口腔内崩壊錠の製造方法であって、該口腔内崩壊錠は澱粉系崩壊剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠の製造方法。
- [7] 前記成分(a)、前記成分(b)、および(c)粉末還元麦芽糖水アメ、マルトース、マルチトール、ソルビトールおよびトレハロースからなる群から選択される1または2以上の糖または糖アルコールを含有する組成物を撹拌造粒法により造粒した後、得られた造粒物を圧縮成形する工程を含む、請求項6記載の製造方法。
- [8] 前記成分(a)の糖または糖アルコールの平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下である、請求項

6または7に記載の製造方法。

[9] 前記成分(a)の糖または糖アルコールがマンニトールまたは乳糖である、請求項6～8のいずれか1項に記載の製造方法。

[10] 前記成分(c)の糖または糖アルコールが粉末還元麦芽糖水アメまたはマルトースである、請求項7～9のいずれか1項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4422(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

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, A61K31/4422, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/38, A61P9/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 1997/047287 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 18 December, 1997 (18.12.97), Claims 1, 3 to 6; page 2, lines 10 to 13; page 4, 9th to 7th lines from the bottom & JP 2006-77018 A & US 2001/0014340 A1 & US 2003/0215500 A1 & EP 914818 A1 & EP 1598061 A1	1, 3-4, 6, 8-9 1-10
Y	WO 2006/132440 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 14 December, 2006 (14.12.06), Claims 1, 8, 16; page 6, lines 1 to 9; example 9 & EP 1897558 A1 & CA 2611451 A	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" 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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 January, 2009 (26.01.09)

Date of mailing of the international search report
03 February, 2009 (03.02.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073842

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 1999/036097 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 July, 1999 (22.07.99), Claims 1 to 2; page 4, lines 14 to 17; page 5, 1st line from the bottom to page 6, line 1; page 6, lines 7 to 9 & US 2005/0152973 A1 & US 2003/0138485 A1 & EP 1048300 A1	1-10
Y	WO 1995/020380 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 1995 (03.08.95), Claims 1, 4 to 5, 8; example 1 & JP 3122141 B & US 5576014 A & EP 745382 A1	1-10
Y	JP 2000-103731 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 April, 2000 (11.04.00), Claim 1; Par. Nos. [0009], [0019]; example 1 & US 2001/0010825 A1 & US 2006/0182802 A1 & US 2007/0254031 A1 & EP 1100469 A & EP 1561458 A1	1-10
Y	WO 2003/041698 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 May, 2003 (22.05.03), Claims 1, 9; page 8, lines 7 to 9; example 1 & US 2004/0047904 A1 & EP 1444978 A1	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4422(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K9/20, A61K31/4422, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/38, A61P9/12

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

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）

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 請求の範囲の番号
X Y	WO 1997/047287 A1（協和醗酵工業株式会社）1997. 12. 18, 請求項 1、請求項 3～6、2 頁 1 0～1 3 行、4 頁下から 9 行～ 下から 7 行 & JP 2006-77018 A & US 2001/0014340 A1 & US 2003/0215500 A1 & EP 914818 A1 & EP 1598061 A1	1, 3-4, 6, 8-9 1-10
Y	WO 2006/132440 A1（武田薬品工業株式会社）2006. 12. 14, 請求項 1、請求項 8、請求項 1 6、6 頁 1～9 行、実施例 9 & EP 1897558 A1 & CA 2611451 A	1-10

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「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
「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）
「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

「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矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「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
「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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 6 . 0 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 3 . 0 2 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

原田 隆興

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

9 1 6 7

C (続き) . 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 請求の範囲の番号
Y	WO 1999/036097 A1 (第一製薬株式会社) 1999. 07. 22, 請求項 1 ～ 2、4 頁 1 4 ～ 1 7 行、5 頁下から 1 行 ～ 6 頁 1 行、 6 頁 7 ～ 9 行 & US 2005/0152973 A1 & US 2003/0138485 A1 & EP 1048300 A1	1-10
Y	WO 1995/020380 A1 (山之内製薬株式会社) 1995. 08. 03, 請求項 1、請求項 4 ～ 5、請求項 8、実施例 1 & JP 3122141 B & US 5576014 A & EP 745382 A1	1-10
Y	JP 2000-103731 A (武田薬品工業株式会社) 2000. 04. 11, 請求項 1、段落 0 0 0 9、段落 0 0 1 9、実施例 1 & US 2001/0010825 A1 & US 2006/0182802 A1 & US 2007/0254031 A1 & EP 1100469 A & EP 1561458 A1	1-10
Y	WO 2003/041698 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2003. 05. 22, 請求項 1、請求項 9、8 頁 7 ～ 9 行、実施例 1 & US 2004/0047904 A1 & EP 1444978 A1	1-10