(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
2007 年1 月25 日 (25.01.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/011018 A1

(51) 国際特許分類:
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
*A61K 31/4545* (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
*A61K 47/10* (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
*A61K 47/18* (2006.01) *A61K 47/44* (2006.01)
*A61K 47/22* (2006.01) *A61K 47/46* (2006.01)
*A61K 47/26* (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
*A61K 47/34* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/314467

(22) 国際出願日: 2006 年7 月21 日 (21.07.2006)

(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2005-212836 2005 年7 月22 日 (22.07.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町３丁目２番１０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): 上村 勝治 (UEMURA, Katsuji). 杉本 昌陽 (SUGIMOTO, Masaaki). 高塚 慎也 (TAKATSUKA, Shinya). 小森 俊伸 (KOMORI, Toshinobu).

(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門１丁目２２番１２号 ＳＶＡＸ ＴＳビル 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領 の際には再公開される.

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** RAPIDLY DISINTEGRATABLE ORAL TABLET

(54) 発明の名称: 口腔内速崩壊性錠

(57) **Abstract:** Disclosed is a method for reducing the bitterness of a bitter substance contained in a rapidly disintegratable oral tablet in the preparation of the tablet. In the preparation of a rapidly disintegratable oral tablet, the following two materials (a) and (b) are used to reduce the bitterness of a substance having a bitter taste contained in the tablet: (a) a granule which comprises the substance and an excipient and in which the bitterness of the substance is not reduced yet; and (b) a granule which comprises a water-soluble saccharide.

(57) 要約: 口腔内速崩壊性錠を製造するに際し、薬物の苦味を抑制する方法を提供する。 口腔内速崩壊性錠を製造するに際し、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒を用いることにより、薬物の苦味を抑制する。

WO 2007/011018 A1

# 明 細 書

## 口腔内速崩壊性錠

## 技術分野

[0001] 本発明は、口腔内速崩壊性錠の製造における薬物の苦味を抑制する方法及び苦味の抑制された口腔内速崩壊性錠の製法に関する。

[0002] また、本発明は、本発明の苦味抑制法を利用したベシル酸ベポタスチンを含有する口腔内速崩壊性錠及びその製法に関する。

## 背景技術

[0003] 最近、嚥下力の弱い乳幼児、高齢者、重症患者に服用容易な製剤として、また、速効性を期待して口腔内速崩壊性錠が用いられるようになってきており、圧縮成型による口腔内速崩壊性錠の製法として、例えば、次のようなものが知られている。

(1)薬物、アルコール可溶性結合剤からなる薬物処方成分を低密度に成型後、一旦アルコールで湿潤させ、アルコールを除去する方法(特許文献1)

(2)薬物、糖類、水分を含む混合物を打錠する方法(特許文献2)

(3)薬物、水溶性結合剤、水溶性賦形剤の混合物を打錠後、水蒸気で加湿・乾燥する方法(特許文献3)

(4)水溶性添加物、薬物、水を含む練合物を圧縮成型し、乾燥後グレージングする方法(特許文献4)

(5)薬物及び成型性の低い糖類を成型性の高い糖類で造粒後、造粒物を圧縮成型する方法(特許文献5)

(6)薬物、水溶性賦形剤および非晶質糖類を圧縮成型後、エージングする方法(特許文献6)

また、苦味等の不快な味を有する薬物及び賦形剤を含有する口腔内速崩壊性錠を製造する際には、薬物の味を抑制する方法が、種々検討されており、例えば、次のようなものが知られている。

(7)苦味を有する薬物等及び製剤用担体とを含む懸濁液を回転ディスク型スプレードライヤーに噴霧して得られる粒子を糖類と混合後、圧縮する口腔内速崩壊性錠の製

造方法(特許文献7)

(8)苦味を有する薬物に、組成物の0．1～2．25w／w%のメントールを配合した口中溶解型又は咀嚼型の固形内服医薬用組成物(特許文献8)

(9)不快な味を有する成分に、メントール並びにステビア抽出物、アスパルテーム、グリチルリチン酸、サッカリン及びスクラロースからなる群より選ばれる1種又は2種以上の甘味剤を配合した経口用固形製剤(特許文献9)

更に、易溶性薬物を配合した口腔内速崩壊性錠の崩壊の遅延を軽減するために、易溶性薬物を高濃度で含有した平均粒子径100μm以上の溶解性粒子と速崩壊性成分とを混合して成型する、易溶性薬物の配合量が5質量%以上である口腔内速崩壊性錠剤の製法も提案されている(特許文献10)。

[0004] 特許文献1:特開平10－298061号公報

特許文献2:特開平5－271054号公報

特許文献3:特開平8－291051号公報

特許文献4:WO93／15724パンフレット

特許文献5:WO95／20380パンフレット

特許文献6:特開平11－12161号公報

特許文献7:WO02／02083パンフレット

特許文献8:特開2000－95707号公報

特許文献9:特開2000－159691号公報

特許文献10:特開2001－253818号

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、水溶性糖類を含有する顆粒を用いることにより、口腔内で崩壊した際の薬物の苦味を効果的に抑制する方法に関するものであり、また、この方法を利用して苦味の抑制された口腔内速崩壊性錠を製造する方法に関するものである。

[0006] 更に、本発明は、この苦味抑制法を利用したベシル酸ベポタスチンを含有する口腔内速崩壊性錠及びその製法に関するものである。

## 課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、口腔内速崩壊性錠を製造する際に、苦味を有する薬物及び賦形剤を含有する顆粒と水溶性糖類を含有する顆粒を共に用い、苦味を有する薬物及び賦形剤を含有する顆粒自体には薬物の苦味を抑制する手段を取らないことにより、意外にも錠剤中の薬物の苦味を効果的に抑制することができるとの新規知見に基づき完成されたものである。

なお、本明細書中、「苦味の抑制されていない顆粒」とは、口腔内における顆粒からの薬物放出が抑制されていない顆粒(例えば、溶出制御によって薬物溶出が抑制されていない顆粒)を意味するものである。

## 図面の簡単な説明

[0008] [図1]実施例1、3及び比較例1の口腔内速崩壊性錠について、第14改正日本薬局方溶出試験法第2法(パドル回転数:50rpm;37° C)に従った精製水でのベシル酸ベポタスチン溶出試験結果を示すグラフ。

## 発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明は、口腔内速崩壊性錠を製造するに際し、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒を用いることにより、薬物の苦味を抑制する方法である。

[0010] また、本発明は、次の工程を含む口腔内速崩壊性錠の製法である。

(1)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を混合する工程、

(2)(1)の混合物を圧縮成型する工程 並びに

(3)(2)の圧縮成型物をアルコール系溶媒で処理する工程

更に、本発明は、本発明の苦味抑制法を利用した、次の3成分を含む口腔内速崩壊性錠に関するものである。

(a)ベシル酸ベポタスチン及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒

(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒溶解性の結合剤を含有する顆粒、並びに

(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤

また更に、本発明は、本発明の苦味抑制法を利用した、次の工程を含む口腔内速崩壊性錠の製法に関するものである。

(1)(a)ベシル酸ベポタスチン及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒、並びに(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を混合する工程

(2)(1)の混合物を圧縮成型する工程　並びに

(3)(2)の圧縮成型物をアルコール系溶媒で処理する工程

本発明の薬物の苦味を抑制する方法においては、更に、(c)清涼剤及び甘味剤を用いるのが好ましく、(A)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒の一方又は両方に、(c)清涼剤及び甘味剤を配合してもよく、(B)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒以外の成分として、(c)清涼剤及び甘味剤を配合してもよい。

[0011] (a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒[(c)清涼剤及び甘味剤を配合する場合も配合しない場合も]は、崩壊後のザラツキ感を生じにくくするため、いずれも、平均粒子径50～250μmとするのが好ましく、平均粒子径100～200μmとするのがより好ましい。

[0012] (a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒以外の成分として、(c)清涼剤及び甘味剤を配合する場合、(c)清涼剤及び甘味剤は粉末又はこれら成分を倍散した形で配合するのが好ましい。

本発明の薬物の苦味を抑制する方法は、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに(b)水溶性糖類を含有する顆粒に、必要に応じて、清涼剤及び甘味剤を配合して混合することにより、顆粒剤とする場合にも適用でき、また、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制さ

れていない顆粒、並びに(b)水溶性糖類を含有する顆粒に、必要に応じて、清涼剤及び甘味剤を配合して混合した後、従来既知の方法で、浄財の形に成形することにより、口腔内速崩壊性錠とする場合にも適用できる。

[0013] また、本発明の薬物の苦味を抑制する方法を口腔内速崩壊性錠に適用する場合、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒は、それぞれ、(a)口腔内速崩壊性錠の2～40w／w%(苦味を有する薬物は口腔内速崩壊性錠の1～35w／w%)及び(b)口腔内速崩壊性錠の40～97w／w%(水溶性糖類は口腔内速崩壊性錠の20～96w／w%)とすることができ、それぞれ、(a)口腔内速崩壊性錠の5～30w／w%(苦味を有する薬物は口腔内速崩壊性錠の1～15w／w%)及び(b)口腔内速崩壊性錠の60～95w／w%(水溶性糖類は口腔内速崩壊性錠の55～90w／w%)とするのが好ましい。

[0014] また、(c)清涼剤及び甘味剤を使用する場合には、清涼剤及び甘味剤は、それぞれ、口腔内速崩壊性錠の0．1～1w／w%及び口腔内速崩壊性錠の0．2～5w／w%とすることができ、それぞれ口腔内速崩壊性錠の0．2～0．7w／w%及び口腔内速崩壊性錠の0．5～3w／w%とするのが好ましい。

[0015] 本発明の口腔内速崩壊性錠の製法においては、更に、(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を用いるのが好ましく、(A)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒の一方又は両方に(c)清涼剤及び甘味剤を配合し、かつ、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒以外の成分として滑沢剤を混合してもよく、(B)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒以外の成分として、(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を混合してもよい。

[0016] (a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、

並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒[(c)清涼剤及び甘味剤を配合する場合も配合しない場合も]は、崩壊後のザラツキ感を生じにくくするため、いずれも、平均粒子径50～250μmとするのが好ましく、平均粒子径100～200μmとするのがより好ましい。

[0017] (a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒以外の成分として、(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を混合する場合、滑沢剤は粉末として、(c)清涼剤及び甘味剤は粉末又はこれら成分を倍散した形で配合するのが好ましい。

[0018] また、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒は、それぞれ、(a)口腔内速崩壊性錠の2～40w／w%(苦味を有する薬物は口腔内速崩壊性錠の1～35w／w%)及び(b)口腔内速崩壊性錠の40～97w／w%(アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類は口腔内速崩壊性錠の20～96w／w%、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤は口腔内速崩壊性錠の0．5～10w／w%)とすることができ、それぞれ、(a)口腔内速崩壊性錠の5～30w／w%(苦味を有する薬物は口腔内速崩壊性錠の1～20w／w%)及び(b)口腔内速崩壊性錠の60～95w／w%(アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類は口腔内速崩壊性錠の55～90w／w%、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤は口腔内速崩壊性錠の1～5w／w%)とするのが好ましい。

[0019] また、(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を使用する場合には、清涼剤、甘味剤及び滑沢剤は、それぞれ、口腔内速崩壊性錠の0．1～1w／w%、口腔内速崩壊性錠の0．2～5w／w%及び口腔内速崩壊性錠の0．2～2w／w%とすることができ、それぞれ、口腔内速崩壊性錠の0．2～0．7w／w%、口腔内速崩壊性錠の0．5～3w／w%及び口腔内速崩壊性錠の0．4～1．5w／w%とするのが好ましい。

[0020] 更に、本発明のベシル酸ベポタスチンを含有する口腔内速崩壊性錠及びその製

法においては、苦味を有する薬物として、ベシル酸ベポタスチンを使用しているが、各構成成分、各構成成分の平均粒子径及び構成成分の含有率は、本発明の口腔内速崩壊性錠の製法のものと同様である。

[0021] 本発明における苦味を有する薬物としては、次のような薬物をあげることができる。

(1)解熱鎮痛消炎剤(例えば、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェノン、フルフェナム酸、エトドラク、エピリゾール、ピロキシカムなど);

(2)ステロイド系抗炎症剤(例えば、プレドニゾロンなど);

(3)抗潰瘍剤(例えば、エカベトナトリウム、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジンなど);

(4)冠血管拡張剤(例えば、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモールなど);

(5)末梢血管拡張剤(例えば、塩酸トドラジン、ニセリトロールなど);

(6)抗生物質(例えば、塩酸バカンピシリン、クラリスロマイシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシンなど);

(7)合成抗菌剤(例えば、エノキサシンなど);

(8)抗ウイルス剤(例えば、アシクロビルなど);

(9)鎮けい剤(例えば、臭化プロパンテリン、メチル硫酸N-メチルスコポラミンなど);

(10)鎮咳剤(例えば、塩酸メチルエフェドリン、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファンなど);

(11)去たん剤(例えば、塩酸エチルシステインなど);

(12)気管支拡張剤(例えば、テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリンなど);

(13)強心剤(例えば、ドカルパミン、カフェインなど);

(14)利尿剤(例えば、アセタゾラミド、ヒドロクロロチアジド、アゾセミドなど);

(15)筋弛緩剤(例えば、メトカルバモール、メシル酸プリジノールなど);

(16)脳代謝改善剤(例えば、塩酸メクロフェノキセート、ホパンテン酸カルシウムなど);

(17)マイナートランキライザー(例えば、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドなど);

(18)メジャートランキライザー(例えば、クロルプロマジンなど);

(19) β－ブロッカー(例えば、塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロールなど);

(20)抗不整脈剤(例えば、硫酸キニジンなど);

(21)痛風治療剤(例えば、プロベネシド、ブコロームなど);

(22)血液凝固阻止剤(例えば、塩酸チクロピジンなど);

(23)偏頭痛剤(例えば、無水カフェイン、酒石酸エルゴタミンなど);

(24)抗てんかん剤(例えば、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンなど);

(25)抗アレルギー剤(例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジン、ジフェンヒドラミン、ベシル酸ベポタスチンなど);

(26)鎮吐剤(例えば、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど);

(27)降圧剤(例えば、インダパミド、アラセプリルなど);

(28)高脂血症用剤(例えば、プラバスタチンナトリウムなど);

(29)交感神経興奮剤(例えば、塩酸エチレフリンなど);

(30)アルツハイマー痴呆治療剤(例えば、塩酸ドネペジルなど);

(31)経口抗腫瘍剤(例えば、テガフールなど);

(32)アルカロイド系麻薬(例えば、コデインなど);

(33)ビタミン剤(例えば、塩酸フルスルチアミン、硝酸チアミン、塩酸ピリドキシン、アスコルビン酸カルシウムなど);

(34)頻尿治療剤(例えば、塩酸フラボキサートなど);

(35)アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、アラセプリルなど);

(36)勃起不全治療剤(例えば、クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル、アバナフィル)。

[0022] 水溶性糖類は、1mlの水(25° C)に20mg以上溶解する糖類であり、水溶性糖類としては、例えば、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、シュクロース、マルトース及びトレハロースから選ばれる1種又は2種以上をあげることができる。

[0023] アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類は、水溶性糖類のうち、アルコール系溶媒1ml(25° C)に1mg未満しか溶解しない糖類である。ここに、アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール、n－ブタノール、

2－メトキシエタノール（片山化学工業製メチルセロソルブ）等をあげることができ、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i-プロパノール等の炭素数1～4のアルコールを使用するのが好ましく、とりわけ、エタノールを使用するのが好ましい。

[0024] アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類としては、例えば、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、シュクロース、マルトース及びトレハロースから選ばれる1種又は2種以上をあげることができる。

[0025] これら糖類のうち、吸熱溶解性の糖類は、口腔内での溶解時に清涼感を与える点でこのましく、吸熱量が15cal／g以上のもの、とりわけ、吸熱量が20～50cal／gのものが好ましく、例えば、マンニトール、キシリトール、エリスリトールをあげることができ、とりわけ、マンニトールを使用するのが好ましい。

[0026] 賦形剤としては、水溶性糖類、有機賦形剤（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、結晶セルロース）、無機賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム）をあげることができ、水溶性糖類、有機賦形剤を使用するのが好ましく、とりわけ、マンニトール、結晶セルロースから選ばれる1種又は2種を使用するのが好ましい。

[0027] 水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤としては、水1ml（25° C）及び前記アルコール系溶媒1ml（25° C）のいずれにも20mg以上溶解する結合剤であり、高分子結合剤が好ましく、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンをあげることができ、とりわけ、ポリビニルピロリドンを使用するのが好ましい。

[0028] 清涼剤としては、少量で口腔内に清涼感を与える成分であり、天然及び人工成分を含むものである。例えば、メントール、シネロール、カンフル、ハッカ油、ミント油（ペパーミント油、スペアミント油）、ミントパウダー、オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ユーカリ油等から選ばれる1種又は2種以上をあげることができ、メントール、ハッカ油等を使用するのが好ましい。

[0029] 甘味剤は、砂糖の150倍以上の甘味を口腔内にもたらすものであり、天然及び人工の成分を含むものである。甘味剤としては、例えば、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム(味の素株式会社製1－メチルN－L－α－アスパルチル－L－フェニルアラニン)、アセスルファムカリウム、スクラロース等の人工甘味剤、ステビア、ソーマチン等の天然甘味剤から選ばれる1種又は2種以上をあげることができ、アスパルテームを使用するのが好ましい。

[0030] 滑沢剤としては、汎用のものを適宜使用することができ、例えば、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸アルカリ土類金属(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム)、ショ糖高級脂肪酸エステル(例えば、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖ベヘン酸エステル)、グリセリン高級脂肪酸エステル(例えば、グリセリンベヘン酸エステル)からなる群より選ばれる1又は2以上を使用することができ、ステアリン酸アルカリ土類金属から選ばれる1種又は2種を使用するのが好ましい。

[0031] また、苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒には、薬物及び賦形剤以外に、結合剤(例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、デキストリン)、溶解補助剤(例えば、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタン)の他、前記滑沢剤、前記清涼剤、前記甘味剤等が適宜含まれていてもよい。

[0032] また、水溶性糖類を含有する顆粒には、水溶性糖類以外に、前記有機賦形剤、前記無機賦形剤、前記結合剤、前記滑沢剤、前記清涼剤、前記甘味剤等が適宜含まれていてもよい。

[0033] アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒としては、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を必ず含有すること以外は、水溶性糖類を含有する顆粒と同様のものである。

[0034] 清涼剤、甘味剤はそれ自体の粉末であってもよく、他の賦形剤又は顆粒(例えば、微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、水溶性糖類を含有する顆

粒)に倍散された形のものであってもよい。また、着色剤(例えば、食用赤色2号、3号、食用黄色4号、5号、食用緑色3号、食用青色1号、2号、これらのアルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄)、矯味剤(例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、重曹)、溶解補助剤(例えば、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタン)等を添加してもよい。

[0035] 本発明の製法で得られる口腔内速崩壊性錠(ベシル酸ベポタスチンを含有する口腔内速崩壊性錠を含む)は、硬度が20N以上、好ましくは25N以上、更に好ましくは30～80Nであり、次式で計算される空隙率が20～50%、好ましくは22～40%である。

空隙率(%)＝(V×ρ－M)÷(V×ρ)×100

[式中、Vは口腔内速崩壊性錠の体積(ml)表し、ρは口腔内速崩壊性錠の空隙以外の部分の密度(g／ml)を表し、Mは口腔内速崩壊性錠の重量(g)を表す。]

また、口腔内速崩壊性錠の崩壊時間は、口腔内において60秒以内、好ましくは5～45秒、より好ましくは10～30秒以内であり、日本薬局方(第14改正)に規定された崩壊試験法(上下運動:29～32往復／分;37° C;水)において200秒以内であり、好ましくは150秒以内であり、より好ましくは30～100秒である。

[0036] 本発明の苦味抑制法を使用した口腔内速崩壊性錠は、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒を製剤分野における慣用の方法で適宜混合の上、従来既知の口腔内速崩壊性錠製法、例えば、背景技術として記載した前記特許文献1～6記載の方法に準じて製造することができる。

[0037] 本発明の口腔内速崩壊性錠の製法において、(i)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を混合する工程、(ii)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒[(a) 苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒及び(b) アルコール系溶媒に不溶

性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒の一方又は両方に(c)清涼剤及び甘味剤を配合している]と共に、滑沢剤を混合する工程、並びに、(iii)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒と共に、(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を混合する工程は、いずれも、製剤分野で慣用の混合方法で行うことができ、例えば、二重円錐混合機(例えば、八州化工機製ダブルコーンミキサー)、流動層造粒機(例えば、パウレック社製マルチプレックス、フロイント産業製スパイラフロー)、高速攪拌造粒機(例えば、深江パウテック製ハイスピードミキサー、パウレック社製バーティカルグラニュレーター)、又は振動篩(例えば、ダルトン社製振動篩)等を用いて行うことができる。

[0038] 上記混合物の圧縮成型は、菊水製作所製ロータリー三層打錠機RT－3L－14、菊水製作所製複式打錠機コレクトD65RC、菊水製作所製クリーンプレスコレクト18HUK等の通常の打錠機を使用して行うことができ、例えば、次の方法によって実施することができる。

(1)滑沢剤と流動化剤を含む混合物の圧縮成型と、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を含む混合物の圧縮成型とを交互に行う(特開平10－298061号)

(2)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を含む混合物に、滑沢剤の粉末を噴霧しながら、圧縮成型する(特公昭41－1273号、同48－20103号)

(3)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を含む混合物を張り付き防止フィルムを介して面取り成型する(特開平8－19589号) 又は

(4)圧縮成型製剤の崩壊性・溶解性に影響を及ぼさない少量の滑沢剤を(a)苦味を有

する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を含む混合物に添加して成型する。

圧縮成型は、5～60MPa、好ましくは15～40MPaの成型圧で行えばよく、圧縮成型物の形状としては、タブレット型、楕円球形、球形、角型等が含まれ、また、服用の容易さの点からは圧縮成型製物の体積が0.02～1ml／錠、好ましくは0.05～0.5ml／錠の範囲となるように圧縮成型するのが好ましい。

[0039] 圧縮成型物のアルコール処理に使用するアルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール、n－ブタノール、2－メトキシエタノール(片山化学工業製メチルセロソルブ)等を使用することができるが、常圧での沸点が85° C以下のもの、例えば、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール等を使用するのが好ましく、とりわけ、エタノールを使用するのが好ましい。

[0040] アルコール系溶媒による圧縮成型物の処理は、(i)圧縮成型物にアルコール系溶媒を液体の状態で添加する、(ii)圧縮成型物にアルコール系溶媒を噴霧する、又は(iii)圧縮成型物をアルコール系溶媒の蒸気によって湿潤させる等した後、加温、減圧、通風等の慣用の方法によって圧縮成型物からアルコール系溶媒を留去することにより実施することができる。

[0041] アルコール系溶媒の蒸気によって浸潤させる場合には、薬物の安定性を考慮して、蒸気温度を60° C以下、とりわけ、40° C以下とするのが好ましい。

[0042] また、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤は、圧縮成型後に行うアルコール系溶媒による処理により、一旦、溶解した後、固化する。このため、アルコール系溶媒による処理によって、圧縮成型製剤の硬度を向上させることができ、圧縮成型時の圧力を比較的低めに抑制しながら成型しても、硬度の高い成型製剤を得ることができ、例えば、アルコール系溶媒で処理する前の硬度が2～15Nであっても、アルコール系溶媒による処理によって、硬度を20～80Nに向上させることができる。

[0043] アルコール系溶媒による処理によって、圧縮成型製剤に含まれる結合剤が溶解するため、一定限度迄は、処理時間を長くすると結合剤の溶解量が多くなり、次の乾燥工程で硬度上昇が大きくなる。必要な硬度が得られないか或いは口腔内崩壊時間が

長くなる場合には、圧縮成型物中の結合剤の量、処理温度または時間、適用するアルコール系溶媒の量等を適宜選択することにより、必要となる硬度、口腔内崩壊時間を達成することができる。

[0044] また、本発明の口腔内速崩壊性錠の製法におけるアルコール系溶媒による処理では、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤は溶解するが、アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類は全く溶解しないため、アルコール系溶媒による処理段階での圧縮成型物の収縮、変形等が生じにくく、均一な口腔内速崩壊性錠を効率よく製造することができる。

こうして得られる口腔内速崩壊性錠は20N以上の硬度を有するため、通常の錠剤に適用されるPTP(Press Through Package)包装等の取出しが簡便な包装形態を適用でき、また、配送、携帯、取出し後の取扱いに特段の制約がなく、実用性が高い。

PTP包装としては、錠剤を格納するための窪みを有する樹脂フィルムシートの窪みに錠剤を1つずつ入れ、慣用のPTP包装用カバーシートを付着させることにより、包装品を製造することができる。

樹脂フィルムシートの材質としては、透明であると共に、指で錠剤を押出せる程度の柔軟性を有するものであれば、特に制限がなく、例えば、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等を挙げることができ、防湿の必要がある場合には、ポリ塩化ビニルにポリクロロトリフルオロエチレンをコーティングしたフィルム[アクラー(登録商標);ハネウェル(Honeywell)]、ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン／ポリエチレン／ポリ塩化ビニリデン／ポリ塩化ビニルの5層フィルム[スミライト(登録商標)VSL－4610N;住友ベークライト]、エチレン－ノルボルネン共重合体製フィルム[ポリバー(登録商標);アルカン(ALCAN)]等の防湿性PTPシート用フィルム等を使用するのが好ましい。また、PTP包装用カバーシートとしては、アルミ箔等を比較的弱い力で破断される防湿性シートを使用することができる。

[0045] 本発明の方法に使用される(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味が抑制されていない顆粒の製造、並びに、(b)水溶性かつアルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒の製造は、次の工程により実施することができる。

（苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味が抑制されていない顆粒の製造工程）

苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味が抑制されていない顆粒は、苦味を有する薬物及び賦形剤を含む混合物を用いて、湿式造粒、乾式造粒、レイヤリング造粒、加熱造粒、含浸造粒、噴霧乾燥造粒などの既知の造粒法により調製することができる。

[0046] 顆粒を湿式造粒法で調製するには、例えば、以下のような方法を使用することができる。

(1)苦味を有する薬物及び賦形剤を含む混合物（以下、薬物混合物と記載する）に、結合剤溶液を加え、高速攪拌造粒機などを用いて撹拌、造粒する（WO00／24379）。

(2)薬物混合物に結合剤溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒、整粒する。

(3)薬物混合物に、流動層造粒機、転動撹拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤溶液を噴霧して造粒する（WO94／8709）。

[0047] 結合剤等を溶解するための溶媒としては水、水性エタノール等の水性アルコールを使用することができる。

[0048] 乾式造粒法で調製するには、薬物混合物を、ローラーコンパクター及びロールグラニュレーターなどを用いて造粒する。

[0049] レイヤリング造粒法で調製するには、遠心流動型造粒機などを用い、転動させた不活性な担体に結合剤溶液を噴霧しつつ薬物混合物を添加し、担体上に薬物混合物を付着させる。不活性な担体としては、結晶白糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウムなどの糖類もしくは無機塩の結晶、球形造粒物〔例えば、結晶セルロースの球形造粒物（例えば、旭化成製セルフィアCP－203）、結晶セルロースとラクトースの球形造粒物（例えば、フロイント産業製ノンパレル－105）、精製白糖の球形造粒物（例えば、フロイント産業製ノンパレル－103）、精製白糖とトウモロコシデンプンの球形造粒物（例えば、フロイント産業製ノンパレル－101）〕などを用いることができる。

[0050] 加熱造粒法で調製するには、以下のような方法で調製することができる。

(a)ポリエチレングリコール、油脂、ワックスなどの加熱により溶融する物質(加熱溶融物質)を含む薬物混合物を、撹拌造粒機、高速撹拌造粒機などを用い、加熱溶融物質が溶融する温度下で撹拌し、造粒する。

(b)遠心流動型造粒機などを用い、加熱溶融物質が溶融する温度下で転動させた不活性な担体に、加熱溶融物質を含む薬物混合物を添加して、担体上に薬物混合物を付着させる。

[0051] 含浸造粒法で調製するには、適当な濃度で薬物を含む溶液と賦形剤である多孔性の担体とを混合し、担体の気孔部中に薬物溶液を充分保持させた後、乾燥させ溶媒を除去させる。賦形剤である多孔性の担体としては、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(富士化学工業製ノイシリン)、ケイ酸カルシウム(エーザイ製フローライト)などを用いることができる。

[0052] 噴霧乾燥造粒法で調製するには、スプレードライヤーなどの噴霧乾燥機を用い、薬物混合物の溶液又は懸濁液を高温気流中に噴霧し、乾燥させる。

[0053] 苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味が抑制されていない顆粒に、清涼剤、甘味剤等が含まれる場合には、これら成分を薬物混合物に添加することにより、既知の造粒法により同様に調製することができる。

[0054] この際、清涼剤、賦形剤は、粉末として添加しても、これら成分を倍散した形で添加してもよい。

(水溶性かつアルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒の製造工程)

水溶性かつアルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒は、苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味が抑制されていない顆粒の場合と同様、必要に応じて、各種添加剤を加えた上、湿式造粒、乾式造粒、レイヤリング造粒、加熱造粒、含浸造粒、噴霧乾燥造粒などの既知の造粒法により調製することができる。

[0055] 添加剤としては、水溶性かつアルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤以外に、前記有機賦形剤、無機賦形剤、滑沢剤、清涼剤、甘味剤等を使用することできる。水溶性かつアルコール系溶媒に

溶解性の結合剤は、造粒法の種類に応じ、水溶性かつアルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類に、粉末の形で添加してもよく、溶媒に溶解して添加してもよい。また、清涼剤、賦形剤は、粉末として添加しても、これら成分を倍散した形で添加してもよい。

[0056] なお、苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味が抑制されていない顆粒、並びに、水溶性かつアルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒のいずれを製造する場合においても、粒子径約50～250μmの顆粒を調製するには、高速転動造粒機を用いた湿式造粒、流動層造粒機を用いる湿式造粒、含浸造粒、噴霧乾燥造粒を使用するのが好ましい。

[0057] 実施例1

(1)主薬顆粒の調製

ベシル酸ベポタスチン80重量部及び結晶セルロース(旭化成株式会社製、アビセルPH－101)20重量部を高速攪拌造粒装置(深江パウテック株式会社製、超小型ハイスピードミキサー)に仕込み、1分間予混合した。これを、50° C、1000回転／分で攪拌を続けながら、精製水8．8重量部を添加し、5分間造粒した。造粒後、流動層造粒機(株式会社パウレック製、MP－01／03)で製品温度が45° C以上になるまで乾燥し、平均粒子径159μmのベシル酸ベポタスチン含有顆粒を得た。

(2)外添部顆粒の調製

流動層造粒機(グラット社製、GPCG－120)を用いて、流動状態のD－マンニトール98．5重量部に対して、5w／w%ポリビニルピロリドン(BASF社製、コリドンK30)水溶液30重量部を噴霧して造粒後、乾燥することにより、外添部顆粒を調製した。

(3)口腔内速崩壊性錠の調製

ハッカ油(鈴木薄荷製)0．3重量部、融解したl－メントール(高砂香料株式会社製)2重量部及び結晶セルロース(旭化成株式会社製、アビセルPH－102)9．2重量部を混合し、香料部とする。香料部11．5重量部に、上記(1)の主薬顆粒12．5重量部、上記(2)の外添部顆粒271．8重量部、アスパルテーム(味の素株式会社製)3．0重量部及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1．5重量部を混合し、打錠用混

合物を調製した。

ロータリー式打錠機(菊水製作所製、COLLECT 12HUK、杵サイズ:直径10mm)を用いて、錠剤硬度が約6Nになるように打錠圧を調整し、1錠当たり約300mgとなるように打錠した。得られた錠剤を、30° Cにおいて、エタノール蒸気で満たしたデシケータ中に16時間放置後、通風棚型乾燥機を用いて45° Cで3時間放置してエタノールを留去し、口腔内速崩壊性錠を製した。Schleuniger錠剤硬度計で直径方向での硬度を測定したところ、この口腔内速崩壊性錠の硬度は49Nであった。また、錠剤1錠を口に含み、自然に(噛む、舌を激しく動かすなどしない)溶解するまでの時間(崩壊時間)は、18秒であった。

こうして得られた口腔内速崩壊性錠をポリ塩化ビニルにポリクロロトリフルオロエチレンをコーティングしたフィルム[アクラー(登録商標);ハネウェル(Honeywell)]で形成したフィルムシート(1シート当たりの窪み数:10)の窪みに1つずつ入れ、アルミ箔のカバーシートを加熱シールすることにより、口腔内速崩壊性錠入りPTP包装を得る。

[0058] 実施例2

(1)主薬顆粒の調製

ベシル酸ベポタスチン42重量部及びD－マンニトール54重量部(日研化成株式会社製)を高速攪拌造粒装置(深江パウテック株式会社製、超小型ハイスピードミキサー)に仕込み、1分間予混合した。これに、10w／w%ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達株式会社製、HPC－SL)水溶液40重量部を添加し、約2分間造粒した。造粒後、流動層造粒機(株式会社パウレック製、MP－01／03)で製品温度が45° C以上になるまで乾燥し、平均粒子径141μmのベシル酸ベポタスチン含有顆粒を得た。

(2)口腔内速崩壊性錠の調製

融解したl-メントール(高砂香料株式会社製)2重量部、ハッカ油(鈴木薄荷製)0.3重量部及び含水二酸化ケイ素(塩野義製薬株式会社製、カープレックス)1.0重量部を混合し、香料部とする。香料部3.3重量部に、上記(1)の主薬顆粒23.2重量部、実施例1(2)の外添部顆粒269.3重量部、アスパルテーム(味の素株式会社製)3.0重量部及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1.5重量部を混合し、打錠

用混合物を調製した。

ロータリー式打錠機(菊水製作所製、COLLECT 12HUK、杵サイズ:直径10mm)を用いて、錠剤硬度が約6Nになるように打錠圧を調整し、1錠当たり約300mgとなるように打錠した。得られた錠剤を、30° Cにおいて、エタノール蒸気で満たしたデシケータ中に16時間放置後、通風棚型乾燥機を用いて45° Cで3時間放置してエタノールを留去し、口腔内速崩壊性錠を製した。Schleuniger錠剤硬度計で直径方向での硬度を測定したところ、この口腔内速崩壊性錠の硬度は68Nであった。また、錠剤1錠を口に含み、自然に(噛む、舌を激しく動かすなどしない)溶解するまでの時間(崩壊時間)は、19秒であった。

こうして得られた口腔内速崩壊性錠をポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニルの5層フィルム[スミライト(登録商標)VSL-4610N;住友ベークライト]で形成したフィルムシート(1シート当たりの窪み数:10)の窪みに1つずつ入れ、アルミ箔のカバーシートを加熱シールすることにより、口腔内速崩壊性錠入りPTP包装を得る。

[0059] 実施例3

(1)主薬顆粒の調製

ベシル酸ベポタスチン16.7重量部及びD-マンニトール82.5重量部(日研化成株式会社製)を高速攪拌造粒装置(深江パウテック株式会社製、超小型ハイスピードミキサー)に仕込み、1分間予混合した。これに、10w/w%ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達株式会社製、HPC-SL)水溶液8.3重量部を添加し、約3分間造粒した。造粒後、流動層造粒機(株式会社パウレック、MP-01/03)で製品温度が45° C以上になるまで乾燥し、平均粒子径127μmのベシル酸ベポタスチン含有顆粒を得た。

(2)口腔内速崩壊性錠の調製

融解したl-メントール(高砂香料株式会社製)2.3重量部、ハッカ油(鈴木薄荷製)0.3重量部及び含水二酸化ケイ素(塩野義製薬株式会社製、カープレックス)1.4重量部を混合し、香料部とする。香料部4.0重量部に、上記(1)の主薬顆粒60重量部、実施例1(2)の外添部顆粒232.2重量部、アスパルテーム(味の素株式会社製

)3．0重量部及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1．6重量部を混合し、打錠用混合物を調製した。

ロータリー式打錠機（菊水製作所製、COLLECT 12HUK、杵サイズ：直径10mm）を用いて、錠剤硬度が約6Nになるように打錠圧を調整し、1錠当たり約300mgとなるように打錠した。得られた錠剤を、30° Cにおいて、エタノール蒸気で満たしたデシケータ中に16時間放置後、通風棚型乾燥機を用いて45° Cで2時間放置してエタノールを留去し、口腔内速崩壊性錠を製した。Schleuniger錠剤硬度計で直径方向での硬度を測定したところ、この口腔内速崩壊性錠の硬度は57Nであった。また、錠剤1錠を口に含み、自然に（噛む、舌を激しく動かすなどしない）溶解するまでの時間（崩壊時間）は、24秒であった。

こうして得られた口腔内速崩壊性錠をポリ塩化ビニルのフィルム[スミライト（登録商標）VSS－1202；住友ベークライト]で形成したフィルムシート（1シート当たりの窪み数：10）の窪みに1つずつ入れ、アルミ箔のカバーシートを加熱シールすることにより、口腔内速崩壊性錠入りPTP包装を得る。

[0060] 比較例1

（1）顆粒の調製

ベシル酸ベポタスチン3．5重量部及びD－マンニトール95重量部（日研化成株式会社製）を流動層造粒機（株式会社パウレック製、MP－01／3）に仕込み、給気温度60° Cで、5%ポリビニルピロリドン（BASF社製、コリドン30K）水溶液30重量部を約15分間噴霧し、造粒した。造粒後、流動層造粒機内の給気温度を70度にし、排気温度が45° C以上となるまで乾燥し、平均粒子径125μmのベシル酸ベポタスチン含有芯粒子を得た。

（2）口腔内速崩壊性錠の調製

融解したl-メントール（高砂香料株式会社製）2．0重量部、ハッカ油（鈴木薄荷製）0．3重量部及び結晶セルロース（旭化成株式会社製、アビセルPH－102）9．2重量部を混合し、香料部とする。香料部11．5重量部に、上記（1）の顆粒274．3重量部、アスパルテーム（味の素株式会社製）3．0重量部及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1．5重量部を混合し、打錠用混合物を調製した。

ロータリー式打錠機(菊水製作所製、COLLECT 12HUK、杵サイズ:直径10mm)を用いて、錠剤硬度が約6Nになるように打錠圧を調整し、1錠当たり約300mgとなるように打錠した。得られた錠剤を、30°Cにおいて、エタノール蒸気で満たしたデシケータ中に16時間放置後、通風棚型乾燥機を用いて45°Cで3時間放置してエタノールを留去し、口腔内速崩壊性錠を製した。Schleuniger錠剤硬度計で直径方向での硬度を測定したところ、この口腔内速崩壊性錠の硬度は54Nであった。また、錠剤1錠を口に含み、自然に(噛む、舌を激しく動かすなどしない)溶解するまでの時間(崩壊時間)は、18秒であった。

[0061] 実験例1(溶出試験)

実施例1、3及び比較例1で得られた口腔内速崩壊性錠につき、第14改正日本薬局方溶出試験法第2法(パドル回転数:50rpm;37°C)に従い、精製水900mLで溶出試験を行い、溶出液中のベシル酸ベポタスチンの濃度を、260nmにおける吸光度を測定することにより算出し、この濃度及び溶出液の量から溶出率を算出した。結果を図1に示す。実施例1、3及び比較例1のいずれの製剤においても、水中での薬物溶出速度の差は認められなかった。

[0062] 実験例2(服用性調査)

実験例1で薬物溶出速度に差異が認められなかった実施例1及び比較例1の口腔内速崩壊性錠につき、味に関する服用性調査を実施した。

被験者6名が、実施例1で得られた口腔内速崩壊性錠を1錠ずつ口に含み、口内で崩壊させたが、6名全員が苦味を感じなかった。一方、同被験者6名が比較例1で得られた口腔内速崩壊性錠を1錠ずつ口に含み、口内で崩壊させた場合、5名が苦味を感じ、そのうち3名はかなりの苦味を感じた。

なお、実施例1及び比較例1の口腔内速崩壊性錠の成分組成は、表1記載の通りである。

[0063] 表１

| | 実施例１ | 比較例１ |
|---|---|---|
| ベシル酸ベポタスチン | ９．９９ｍｇ | ９．９２ｍｇ |
| 結晶セルロース | １１．６９ｍｇ | ９．５１ｍｇ |
| マンニトール | ２６７．４５ｍｇ | ２６９．２９ｍｇ |
| ポリビニルピロリドン | ４．０７ｍｇ | ４．２５ｍｇ |
| メントール | ２．００ｍｇ | ２．０７ｍｇ |
| ハッカ油 | ０．３０ｍｇ | ０．３１ｍｇ |
| アスパルテーム | ３．００ｍｇ | ３．１０ｍｇ |
| ステアリン酸マグネシウム | １．５０ｍｇ | １．５５ｍｇ |
| 合計 | ３００．００ｍｇ | ３００．００ｍｇ |

# 請求の範囲

[1] 口腔内速崩壊性錠を製造するに際し、(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)水溶性糖類を含有する顆粒を用いることにより、薬物の苦味を抑制する方法。

[2] 更に、(a)及び(b)の一方又は両方に、(c)清涼剤及び甘味剤を配合している請求項1記載の方法。

[3] 更に、(a)及び(b)以外の成分として、(c)清涼剤及び甘味剤を配合している請求項1記載の方法。

[4] 苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒が口腔内速崩壊性錠の2～40w／w%(苦味を有する薬物が口腔内速崩壊性錠の1～35w／w%)、水溶性糖類を含有する顆粒が口腔内速崩壊性錠の40～97w／w%(水溶性糖類が口腔内速崩壊性錠の20～96w／w%)、清涼剤が口腔内速崩壊性錠の0．1～1w／w%、甘味剤が口腔内速崩壊性錠の0．2～5w／w%である請求項2又は3記載の方法。

[5] 水溶性糖類が吸熱溶解性である請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

[6] 水溶性糖類がマンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、シュクロース、マルトース及びトレハロースから選ばれる1種又は2種以上であり、清涼剤がメントール、シネロール、カンフル、ハッカ油、ミント油(ペパーミント油、スペアミント油)、ミントパウダー、オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ユーカリ油から選ばれる1種又は2種以上であり、甘味剤がサッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース、ステビア及びソーマチンから選ばれる1種又は2種以上である請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

[7] 次の工程を含む、口腔内速崩壊性錠の製法。

(1)(a)苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、並びに、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒を混合する工程

(2)(1)の混合物を圧縮成型する工程　並びに

(3)(2)の圧縮成型物をアルコール系溶媒で処理する工程

[8] 更に、(1)において、(a)及び(b)の一方又は両方に(c)清涼剤及び甘味剤を配合し、かつ、(a)及び(b)以外の成分として滑沢剤を混合する請求項7記載の方法。

[9] 更に、(1)において、(a)及び(b)以外の成分として(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を混合する請求項7記載の方法。

[10] 苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒の平均粒子径が50～250μm、アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒の平均粒子径が50～250μmである請求項7記載の方法。

[11] 苦味を有する薬物及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒が口腔内速崩壊性錠の2～40w／w%(苦味を有する薬物が口腔内速崩壊性錠の1～35w／w%)、アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒が口腔内速崩壊性錠の40～97w／w%(アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類が口腔内速崩壊性錠の20～96w／w%、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤が口腔内速崩壊性錠の0．5～10w／w%)、清涼剤が口腔内速崩壊性錠の0．1～1w／w%、甘味剤が口腔内速崩壊性錠の0．2～5w／w%、滑沢剤が口腔内速崩壊性錠の0．2～2w／w%である請求項8又は9記載の方法。

[12] アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類が吸熱溶解性であり、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤が高分子結合剤である請求項7～11のいずれか1項に記載の方法。

[13] アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類がマンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、シュクロース、マルトース及びトレハロースから選ばれる1種又は2種以上であり、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種又は2種以上であり、清涼剤がメントール、シネロール、カンフル、ハッカ油、ミント油(ペパーミント油、スペアミント油)、ミントパウダー、オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ユーカリ油から選ばれる1種又は2種以上であり、甘味剤がサッ

カリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース、ステビア及びソーマチンから選ばれる1種又は2種以上であり、滑沢剤がタルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸アルカリ土類金属、ショ糖高級脂肪酸エステル、グリセリン高級脂肪酸エステルから選ばれる1種又は2種以上である請求項8、9又は11記載の方法。

[14] アルコール系溶媒がエタノールである請求項7～13のいずれか1項に記載の方法。

[15] 苦味の抑制された口腔内速崩壊性錠の硬度が20～80N、空隙率が20～50%であり、口腔内での崩壊時間が60秒以内である請求項7～14のいずれか1項に記載の方法。

[16] 苦味を有する薬物が、解熱鎮痛消炎剤;ステロイド系抗炎症剤;
抗潰瘍剤;冠血管拡張剤;末梢血管拡張剤;抗生物質;合成抗菌剤;抗ウイルス剤;鎮けい剤;鎮咳剤;去たん剤;気管支拡張剤;強心剤;利尿剤;筋弛緩剤;脳代謝改善剤;マイナートランキライザー;メジャートランキライザー;β－ブロッカー;抗不整脈剤;痛風治療剤;血液凝固阻止剤;偏頭痛剤;抗てんかん剤;抗アレルギー剤;鎮吐剤;降圧剤;高脂血症用剤;交感神経興奮剤;アルツハイマー痴呆治療剤;経口抗腫瘍剤;アルカロイド系麻薬;ビタミン剤;頻尿治療剤;アンジオテンシン変換酵素阻害剤;勃起不全治療剤から選ばれる1種又は2種以上である請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

[17] 次の3成分を含む口腔内速崩壊性錠。
ベシル酸ベポタスチン及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒
アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒溶解性の結合剤を含有する顆粒、並びに
清涼剤、甘味剤及び滑沢剤

[18] ベシル酸ベポタスチン及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒の平均粒子径が50～250μm、アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒溶解性の結合剤を含有する顆粒の平均粒子径が50～250μmである請求項17記載の口腔内速崩壊性錠。

[19] ベシル酸ベポタスチン及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒が口腔内速崩壊性錠の2～40w／w%（ベシル酸ベポタスチンが口腔内速崩壊性錠の1～35w／w%）、アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒が口腔内速崩壊性錠の40～97w／w%（アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類が口腔内速崩壊性錠の20～96w／w%、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤が口腔内速崩壊性錠の0．5～10w／w%）、清涼剤が口腔内速崩壊性錠の0．1～1w／w%、甘味剤が口腔内速崩壊性錠の0．2～5w／w%、滑沢剤が口腔内速崩壊性錠の0．2～2w／w%）である請求項18記載の口腔内速崩壊性錠。

[20] 硬度が20～80N、空隙率が20～50%であり、口腔内での崩壊時間が60秒以内である請求項19記載の口腔内速崩壊性錠。

[21] アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類がマンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、シュクロース、マルトース及びトレハロースから選ばれる1種又は2種以上であり、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種又は2種以上であり、清涼剤がメントール、シネロール、カンフル、ハッカ油、ミント油（ペパーミント油、スペアミント油）、ミントパウダー、オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ユーカリ油から選ばれる1種又は2種以上であり、甘味剤がサッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース、ステビア及びソーマチンから選ばれる1種又は2種以上であり、滑沢剤がタルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸アルカリ土類金属、ショ糖高級脂肪酸エステル、グリセリン高級脂肪酸エステルから選ばれる1種又は2種以上である請求項20記載の口腔内速崩壊性錠。

[22] 賦形剤がマンニトール、結晶セルロースから選ばれる1種又は2種であり、アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類がマンニトールであり、水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤がポリビニルピロリドンであり、清涼剤がメントール、ハッカ油から選ばれる1種又は2種以上であり、甘味剤がアスパルテームであり、滑沢剤がステアリン酸アルカリ土類金属から選ばれる1種又は2種である請求項21記載の口腔内速

崩壊性錠。

[23] 次の工程を含む口腔内速崩壊性錠の製法。

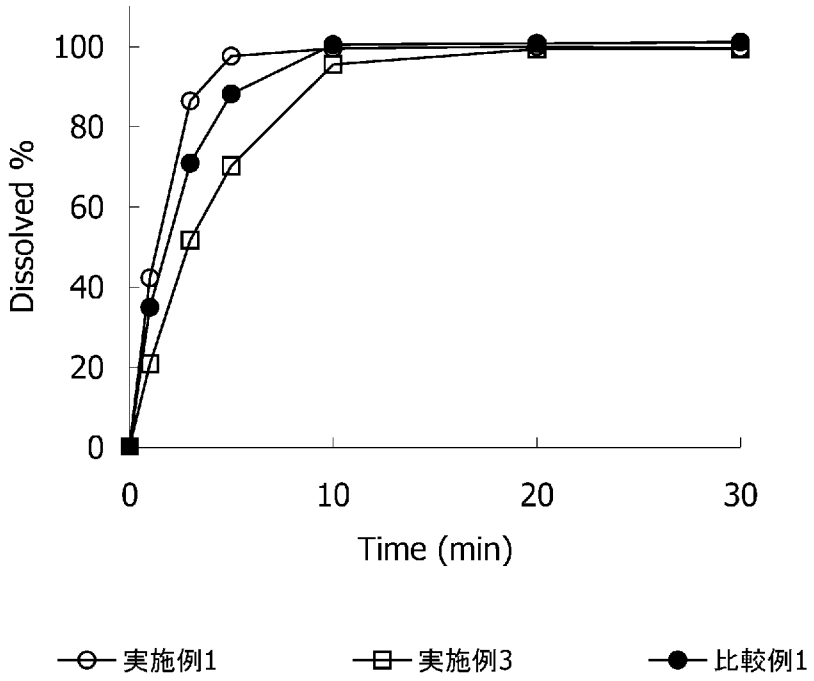
(1)(a)ベシル酸ベポタスチン及び賦形剤を含有し、かつ、苦味の抑制されていない顆粒、(b)アルコール系溶媒に不溶性の水溶性糖類及び水溶性かつアルコール系溶媒に溶解性の結合剤を含有する顆粒、並びに(c)清涼剤、甘味剤及び滑沢剤を混合する工程

(2)(1)の混合物を圧縮成型する工程 並びに

(3)(2)の圧縮成型物をアルコール系溶媒で処理する工程

[24] アルコール系溶媒がエタノールである請求項23記載の方法。

[図1]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/314467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
*A61K9/20*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/18*(2006.01)i, *A61K47/22*(2006.01)i, *A61K47/26*(2006.01)i, *A61K47/34*(2006.01)i, *A61K47/36*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61K47/42*(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, A61K31/4545, A61K47/10, A61K47/18, A61K47/22, A61K47/26, A61K47/34, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61K47/44, A61K47/46, A61P37/08

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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>A | JP 2003-034655 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>07 February, 2003 (07.02.03),<br>All references; particularly, Par. Nos. [0015] to [0017]; examples 1 to 3<br>& WO 2002/092058 A1 | 1-6,16<br>7-15,17-24 |
| A | JP 2001-261553 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.),<br>26 September, 2001 (26.09.01),<br>(Family: none) | 17-24 |
| A | JP 10-298061 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.),<br>10 November, 1998 (10.11.98),<br>All references<br>& JP 3296412 B2 | 1-24 |

☒ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 01 November, 2006 (01.11.06) | 14 November, 2006 (14.11.06) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br><br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2006/314467

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | JP 8-291051 A (Sato Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 November, 1996 (05.11.96), All references & JP 2919771 B2 | 1-24 |
| A | JP 5-271054 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 October, 1993 (19.10.93), All references & JP 3069458 B2 & JP 2000-264836 A & US 5501861 A & US 5720974 A & EP 553777 A2 & EP 553777 A3 & EP 553777 B1 & CA 2088334 A & TW 249756 A & KR 258223 B1 & DE 69331839 E & CA 2088334 C | 1-24 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2006/314467

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*A61K47/44*(2006.01)i, *A61K47/46*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１４４６７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/20, A61K31/4545, A61K47/10, A61K47/18, A61K47/22, A61K47/26, A61K47/34, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61K47/44, A61K47/46, A61P37/08

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 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２００６年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００６年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００６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）

WPI

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<br>A | JP 2003-034655 A（武田薬品工業株式会社）2003.02.07, 全文献、特に【0015】～【0017】実施例１～３を参照。<br>& WO 2002/092058 A1 | 1-6, 16<br>7-15, 17-24 |
| A | JP 2001-261553 A（田辺製薬株式会社）2001.09.26<br>（ファミリーなし） | 17-24 |

☑　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<br>０１．１１．２００６ | 国際調査報告の発送日<br>１４．１１．２００６ |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>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）　４Ｐ　９１６４<br>齋藤　恵<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２ |

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 |
|---|---|---|
| A | JP 10-298061 A (田辺製薬株式会社) 1998.11.10, 全文献を参照。<br>& JP 3296412 B2 | 1-24 |
| A | JP 8-291051 A (佐藤製薬株式会社) 1996.11.05, 全文献を参照。<br>& JP 2919771 B2 | 1-24 |
| A | JP 5-271054 A (武田薬品工業株式会社) 1993.10.19, 全文献を参照。<br>& JP 3069458 B2 & JP 2000-264836 A & US 5501861 A & US 5720974 A & EP 553777 A2 & EP 553777 A3 & EP 553777 B1 & CA 2088334 A & TW 249756 A & KR 258223 B1 & DE 69331839 E & CA 2088334 C | 1-24 |

発明の属する分野の分類
A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i