

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 4 月 28 日 (28.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/037254 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/20,
9/14, 47/26, 47/10, 47/38, 47/02, 47/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/015151

(22) 国際出願日: 2004 年 10 月 14 日 (14.10.2004)

(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 2003-355076 2003 年 10 月 15 日 (15.10.2003) JP
特願 2004-236594 2004 年 8 月 16 日 (16.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士化学工業株式会社 (FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 Toyama (JP). 川口 博志 (KAWAGUCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 伸和 (TANAKA, Nobukazu) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 長井 淑郎 (NAGAI, Yoshiro) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 深美 忠司 (FUKAMI, Tadashi) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 細

川 輝正 (HOSOKAWA, Terumasa) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 野河 信太郎 (NOGAWA, Shintaro); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満 5 丁目 1-3 南森町パークビル 野河特許事務所 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, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, IT, LU, 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:
一 国際調査報告書

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: TABLET QUICKLY DISINTEGRATING IN ORAL CAVITY

(54) 発明の名称: 口腔内速崩壊性錠剤

(57) Abstract: It is intended to provide a tablet quickly disintegrating in the oral cavity which shows a short disintegration period and has a sufficient hardness, compared with quickly integrating tablets in the prior art. The above object is achieved by a composition wherein a disintegrating agent and an inorganic filler are uniformly dispersed in complex grains made of mannitol and another saccharide at a specific ratio and a tablet quickly disintegrating in the oral cavity which is produced by directly compressing the composition.

(57) 要約: 従来技術における速崩壊性錠剤と比べて、崩壊時間が短く、しかも十分な硬度を有する口腔内速崩壊性錠剤を提供する。特定の比率のマニトールと他の糖とからなる複合粒子中に、崩壊剤、無機賦形剤を均質に分散させた組成物、および該組成物を直接圧縮してなる口腔内速崩壊性錠剤により、上記の課題を解決する。



WO 2005/037254 A1

明 細 書

口腔内速崩壊性錠剤

技術分野

- [0001] 本発明は、口腔内速崩壊性錠剤用の組成物およびその組成物の直接打錠法から得られる口腔内速崩壊性錠剤に関するものである。

背景技術

- [0002] 経口投与用の固形製剤として、水に溶解やすく、例えば口中に含んだ場合に速やかに崩壊または溶解する口腔内速崩壊性錠剤が知られている。

このような速崩壊性錠剤としては、例えば賦形剤とエリスリトールとを含有するもの(特開2003-176242号公報参照)、水媒体、リン酸水素カルシウムおよび糖類を含有する懸濁液を噴霧乾燥して得られるもの(国際公開99/55373号パンフレット参照)、無機賦形剤と糖類を含有する懸濁液を噴霧乾燥して得られるもの(特開2000-86537号公報参照)、水媒質中に無機制酸剤、糖アルコールおよび崩壊剤を分散させ、噴霧乾燥して得られるもの(特開平10-120554号公報参照)が知られている。

- [0003] この他にも、例えばキシリトールなどの糖類と薬効成分と水分とを混合して打錠する口腔内溶解型錠剤の製造方法(特開平5-271054号公報参照)、成形性の低い糖類に成形性の高い糖類を結合剤として流動層造粒してなる造粒物からなる口腔内溶解型圧縮成型物(国際公開95/20380号パンフレット参照)、活性成分と平均粒子径が $5\mu\text{m}$ ～ $90\mu\text{m}$ 未満の糖類と平均粒子径が $90\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ の糖類と崩壊剤とセルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤(国際公開00/78292号パンフレット参照)、1種類の糖アルコールと崩壊剤を噴霧乾燥したのち乾式打錠によって得られる速崩壊性固形製剤(国際公開02/69934号パンフレット参照)などが開示されている。

発明の開示

- [0004] 本発明は、このような従来技術における速崩壊性錠剤と比べて、一般的な打錠機による直接圧縮にもかかわらず口腔内崩壊時間が大幅に短縮され、しかも十分な硬度を有する口腔内速崩壊性錠剤を製造するのに適した組成物および該組成物を用

いて得られる口腔内速崩壊性錠剤を提供することを目的とする。

[0005] 本発明者らは、口腔内速崩壊性錠剤用の組成物について検討を行った結果、得られる錠剤が口腔内の唾液又は少量の水で速やかに崩壊するためには、粒子間の結合力が弱く、空隙率が大きい錠剤とする必要があること、実用上問題とならない硬度を有する錠剤を得るための性質とは、相反する性質を併せ持つことが必要であること、さらに噴霧乾燥することにより形成される従来の糖類の非晶質体は、成形力向上には大きく貢献するが口腔内での崩壊や溶解にはマイナスの効果を示し、崩壊遅延が起こること、しかも錠剤成形時に打錠障害(スティッキングなど)の要因になること、また糖類の種類、量によっては得られた組成物の流動性の低下が起こること、さらに組成物自体の回収率の低下が起こることなどの課題があることを知った。

[0006] 本発明者らは、上記の目的を達成するため鋭意研究した結果、マンニトールと他の糖とを至適な配合割合で含み、マンニトールの一部または全量と他の糖の全量を溶解することにより得られる複合粒子は、圧縮成形性が向上されると共に、溶解速度が向上されたものであることを見出した。さらにこれらの糖類の複合粒子中に微細な崩壊剤と無機賦形剤を均一に分散させることで、圧縮成形性の向上と、得られる錠剤の口腔内における速やかな崩壊性とを併せ持つ組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0007] また、マンニトールと他の糖を特定の割合で含有する組成物は、示差走査熱量計(以下、DSCという)で測定した糖類(マンニトールと他の糖)の吸熱ピークが、マンニトール単独の吸熱ピークに比較して低温側へシフトすることを見出した。何種類かの糖類でも同様な吸熱ピークの低温側へのシフトが確認されたが、エリスリトールなどとの配合比率を変えると50℃以上の降下を示す糖類も存在した。検討の結果、糖類の特定の配合比率において、マンニトールと他の糖から形成される組成物中の糖類の吸熱ピークの低温側へのシフトが0.5〜10℃である場合に、成形力と崩壊力という、相反する性質が最大限の効果を示すことを見出した。

[0008] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤用の組成物は、

- (a) マンニトールと他の糖との組み合わせからなる糖類が40〜90重量部であり;
- (b) 無機賦形剤が1〜30重量部であり;

(c)崩壊剤が5〜40重量部であって、
かつ成分(a)、(b)および(c)が全体で100重量部となるように成分(a)〜(c)を含む。

上記組成物は、

- (1)特定の比率でマンニトールと他の糖とが複合粒子、好ましくは固体分散体を形成し、
- (2)微細な崩壊剤と無機賦形剤が均質に分散され、
- (3)すべての成分が均質に分散する条件を加味した噴霧乾燥法から得られるものであり、
- (4)示差走査熱量計(DSC)で測定される糖類の吸熱ピークが低温側へ0.5〜10℃シフトする場合に、口腔内速崩壊性錠剤用の組成物として最大限の効果を発揮できることを特徴とする。

[0009] また、上記の組成物を用いて得られる本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、上記の組成物100重量部に対して、薬効成分を0.01〜100重量部および崩壊性を損なわない成分を0.01〜1000重量部配合してなる。

[0010] 本発明における「口腔内速崩壊性錠剤」とは、口腔内で迅速に、例えば40秒以内で、より好ましくは30秒以内で、さらに好ましくは20秒以内で崩壊し得る錠剤を意味する。ここでいう口腔内崩壊時間は、後記の実施例に記載の測定方法により得られる時間である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明の組成物は、マンニトールおよび他の糖からなる複合粒子中に、無機賦形剤および崩壊剤を均質に分散してなるものが好ましい。マンニトールおよび他の糖からなる複合粒子とは、マンニトールと他の糖との固体分散体を形成するものを包含する。該複合粒子は、マンニトールの結晶または非結晶の構造中に、マンニトール分子と分子の大きさや形がほぼ等しい他の糖が分子または数個の分子結合体として混じった状態であり、純物質よりも規則性が劣るため、融点降下、水に対する溶解性の変化などの現象を生じる。

[0012] 上記の組成物は、DSCで測定される糖類の吸熱ピークの低温側へのシフトが0.1〜20℃、好ましくは0.5〜10℃であることが好ましく、このようなシフトを示す組成物は、優

れた成形性、および得られる錠剤の優れた崩壊性を示す。本発明の組成物は、例えばマンニトール:ソルビトール=97:3 (重量比)で含有する場合に、糖類の吸熱ピークの低温側へのシフトが約0.5℃であり、マンニトール:ソルビトール=82:18 (重量比)で含有する場合に、該シフトが約10℃である。

[0013] 本発明の組成物において、マンニトールと他の糖とが固体分散体を形成することにより、組成物中の糖類の吸熱ピークが、マンニトール単独の吸熱ピークより低温側へシフトする現象は、モル凝固点降下と考えられる。このことは、他の糖を同一重量添加する場合に、分子量の大きい物質よりも分子量が小さい物質の方が低温側へのシフトが大きいことから裏付けられる。

[0014] 一般に、融点には、分子の配列のし易さが大きく影響する。また、結晶の形成には構成分子の規則性が求められ、結晶をつくるには、その構成分子が揃っている必要があり、原則として同種の分子しか結晶をつくることが出来ない。ただし、異種の分子でもその大きさや形がほぼ等しければ複数種の分子が混じった結晶をつくることが可能であり、このような結晶は固体分散体として知られている。このような固体分散体においては、純物質よりも規則性が劣るため、純物質に比べて融点降下などの現象が表れる。

[0015] 組成物中の糖類の吸熱ピークが低温側へシフトするということは、マンニトールがある程度結晶構造を維持しつつ、ゆがんでいる状態になっていることを示しており、マンニトールの結晶状態が若干高エネルギー状態になっている。このような高エネルギー状態にすることで、マンニトールの持つ性能「低い成形性と低い溶解性」に変化が生じ、成形性の向上と溶解性(溶解速度)の向上という糖類の性能を改良できる。

[0016] 本発明の組成物は、微細な崩壊剤と無機賦形剤を均質に分散してなるものである。このため、該組成物から得られる錠剤において、口腔内での微少な水分をより多く、そしてより速く錠剤内部へ導入するのに最適な構造である。該組成物は、組成物から得られる錠剤において、特定の無機賦形剤が持つ導水性の細孔と、噴霧乾燥により形成される微細な空洞が微少な水分を錠剤内部へ呼び込み、共に分散している崩壊剤に有効に作用することで、口腔内での速崩壊性の効果が得られるものである。

[0017] 本発明の組成物は、無機賦形剤および崩壊剤が互いに凝集せず上記複合粒子中

に分散してなるものである。このような分散状態は、走査型顕微鏡により観察することができる。

[0018] 本発明の組成物に含まれる糖類[成分(a)]としては、マンニトールと他の糖との混合物が用いられる。そして、これらの糖類は、組成物全体の100重量部に対して40～90重量部、好ましくは50～80重量部、より好ましくは65～80重量部含まれる。

[0019] 糖類としてのマンニトールと他の糖との重量比は、マンニトール:他の糖 = 98～67:2～33が好ましく、マンニトール:他の糖キシリトール = 97～75:3～25がより好ましく、マンニトール:他の糖 = 96～81:4～19がさらに好ましい。

[0020] マンニトールは、一般に、吸湿性が低く流動性が高い粉末組成物を得るために用いられているが、成形性に劣り、溶解性も低いので、速崩壊性錠剤用の組成物に用いても、得られる錠剤の口腔内崩壊時間と硬度とのバランスが充分ではなかった。しかしながら、本発明者らは、マンニトールを他の糖とともに特定の割合で用いることにより、意外にも短い口腔内崩壊時間と、良好な硬度が得られることを見出した。

[0021] 本発明における他の糖とは、マンニトールと共に複合粒子とすることで、糖類の吸熱ピークの低温側へのシフトが確認でき、得られる組成物の成形力及び溶解性を向上させ得る物質であればよく、例えばソルビトール、マルチトール、ラクチトール、エリスリトール、キシリトール、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、トレハロース、パラチニット、パラチノース等が挙げられる。好ましくは、ソルビトール、マルチトール、エリスリトール、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、トレハロースである。ここに例示の糖は、全て、マンニトールとともに用いることにより、マンニトールの融点降下をもたらすことができる。

[0022] 上記の糖類中のマンニトールは、平均粒子径が $0.1\sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは平均粒子径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ 、より好ましくは平均粒子径が $0.5\sim 30\mu\text{m}$ のものをを用いると、口腔内でのざらつきを防ぐことができ好ましい。また他の糖は、組成物を形成するプロセスで必ず溶解させるため、どのような平均粒径でもかまわない。

[0023] 本発明の組成物に含まれる特定の無機賦形剤[成分(b)]は、組成物全体の100重量部に対して、1～30重量部、好ましくは2～15重量部、より好ましくは3～10重量部含まれる。

[0024] 本発明における特定の無機賦形剤とは、平均細孔径が100 nm以下であり、アルミニウム、マグネシウムおよびカルシウムの何れかを含有し、医薬的に許容される無機化合物が好ましい。このような無機賦形剤としては、例えば、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ハイドロタルサイト、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびタルクから選択されるのが好ましく、これらをいずれか単独で用いてもよく、これらの2種以上の混合物を用いてもよい。

中でもメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、合成ハイドロタルサイト、ケイ酸カルシウムおよびタルクから選択される1種以上を用いることがより好ましい。

[0025] 上記の無機賦形剤は、本発明の組成物中での均質分散性や口腔内でのざらつきを防ぐために、平均粒径が60 μ m以下が好ましく、平均粒径が20 μ m以下が特に好ましい。所望の平均粒径を得るために、常法によって粉碎処理したものを用いることができる。

[0026] 本発明の組成物に含まれる崩壊剤[成分(c)]は、組成物全体の100重量部に対して5〜40重量部、好ましくは10〜35重量部、より好ましくは17〜34重量部含まれる。

[0027] 崩壊剤は、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロースから選択されるのが好ましく、これらのいずれかを単独で用いてもよいが、両者の混合物として用いるのがより好ましい。中でもクロスボビドンと結晶セルロースを用いることがさらに好ましい。上記の崩壊剤は、本発明の組成物内での均質分散性や口腔内でのざらつきを防ぐため、平均粒径が60 μ m以下であるのが好ましく、平均粒径が20 μ m以下であるのが特に好ましい。所望の平均粒径を得るために、常法によって粉碎処理したものを用いることができる。

[0028] 崩壊剤としてクロスボビドンおよび結晶セルロースを用いる場合、クロスボビドンは、組成物全体の100重量部に対して、好ましくは5〜15重量部、より好ましくは5〜13重量部含まれ、結晶セルロースは、組成物の全重量に対して、好ましくは8〜22重量部

、より好ましくは12〜21重量部含まれる。

[0029] 本発明の組成物は、糖類、無機賦形剤および崩壊剤の他に、薬効成分および／または速崩壊性を損なわない成分を配合することができる。

薬効成分は、糖類、無機賦形剤および崩壊剤の総量100重量部に対して、0.01〜100重量部、好ましくは0.01〜67重量部、より好ましくは0.01〜60重量部配合することができる。

本発明の組成物は、薬効成分を糖類、無機賦形剤および崩壊剤に配合して製造することができる。

速崩壊性を損なわない成分は、糖類、無機賦形剤および崩壊剤の総量100重量部に対して、0.01〜1000重量部、好ましくは0.1〜500重量部配合することができる。本発明の組成物は、速崩壊性を損なわない成分を糖類、無機賦形剤および崩壊剤に配合して製造することができる。

本発明の組成物は、本発明の組成物の所望の物性を得られる製造方法により製造することができ、一般に用いられている方法、例えば噴霧乾燥法、流動層造粒乾燥法、攪拌造粒法、湿式押出造粒法などの湿式造粒法で製造することができる。製造方法の容易さ、および所望の物性を得やすい点から、噴霧乾燥法が好ましい。

[0030] 本発明の組成物は、成分(a)〜(c)を含む水溶液または水性分散液を常法に従って噴霧乾燥することにより製造することができる。より具体的には、マンニトールと他の糖とを予め水性溶媒に溶解または分散させた後、さらに崩壊剤および無機賦形剤を均一に分散させて得られた分散液を、噴霧乾燥することにより製造することができる。「マンニトールと他の糖とを予め水性溶媒に溶解または分散させ」とは、マンニトールの少なくとも一部と他の糖の少なくとも一部が水性溶媒に溶解していればよく、マンニトールおよび他の糖の残りの部分は溶解していても分散していてもよいことをいう。マンニトールと他の糖とが固体分散体を形成するために、マンニトールの一部および他の糖の全部を溶解するのが好ましい。

上記水性溶媒としては、組成物の特性に影響を及ぼさず、医薬的に許容される溶媒であればよく、例えば水、エタノール、メタノールなどが挙げられる。

[0031] 噴霧乾燥の条件は特に限定されないが、噴霧乾燥機としては、円盤式またはノズ

ル式の噴霧乾燥機を用いるのが好ましい。そして、噴霧乾燥の際の温度としては、入口温度が約120～210℃であり、出口温度が約80～130℃であるのが好ましい。噴霧乾燥する際の水性分散液の固形物の濃度としては、噴霧乾燥できる範囲であればよく、通常10～50重量%、好ましくは25～45重量%である。

[0032] このように噴霧乾燥して得られる本発明の組成物の平均粒径は、水溶液または水性分散液の濃度、噴霧乾燥方式、乾燥条件などにより適宜調整することができるが、1～500 μ m、好ましくは5～300 μ m、より好ましくは10～200 μ mであれば、口腔内のざらつきを防ぐことができ好ましい。また、組成物の比容積は約1.5～2.5 g/ml、安息角は約30～42°であるのが好ましい。

[0033] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、上記のようにして得られる組成物100重量部に対して、薬効成分を0.01～100重量部、好ましくは0.01～67重量部、より好ましくは0.1～60重量部配合してなる。

[0034] 本発明で用いられる薬効成分は、苦味を有するものであれば公知の方法によりコーティングしたものをを用いることができ、また消化管内での放出を行わせるために公知の方法で放出制御したものであってもよい。

本発明で用いられる薬効成分としては、固形状、結晶状、油状、溶液状など何れの形状でもよく、用途としては特に限定されず、例えば末梢神経用剤、解熱鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神神経用剤、向精神剤、抗不安剤、抗うつ剤、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、鎮痙剤などの中枢神経用薬剤；骨格筋弛緩剤、自律神経剤などの末梢神経用薬剤；気管支拡張剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、呼吸促進剤、血管拡張剤などの循環器用薬剤；気管支拡張剤、鎮咳剤などの呼吸器官用薬剤；消化剤、整腸剤、抗潰瘍剤、制酸剤などの消化管用薬剤；脳代謝改善剤、ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤などの代謝性薬剤；抗潰瘍剤；抗生物質；化学療法剤；生薬エキス剤；滋養強壮保健剤；アレルギー用薬；微生物類などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

[0035] また、薬効成分としては、例えば、かぜ薬用活性成分や鼻炎用活性成分等を挙げることができる。かぜ薬用活性成分としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤、ビタミン剤、漢方薬エキス等が挙

げられる。鼻炎用活性成分としては、例えば、交感神経興奮剤、副交感神経遮断剤、抗アレルギー剤・抗炎症薬等が挙げられる。解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、塩酸レフェタミン等のアニリン誘導体、エテンザミド、サザピリン、サリチル酸メチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、アスピリン、アスピリンアルミニウム等のサリチル酸誘導体等、イソプロピルアンチピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、アンチピリン、アミノピリジン等のピラゾロ誘導体、イブプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、ナプロキセン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン酸等のプロピオン酸誘導体、フェンブフェン、ジクロフェナクナトリウム、アンフェナクナトリウム等のフェニル酢酸誘導体、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マレイン酸プログルメタシン、トルメチンナトリウム等のインドール酢酸誘導体、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸等のアントラニル酢酸誘導体、ピロキシカム、アンピロキシカム、テノキシカム等のオキシカム誘導体、塩酸ベンジダミン、エピリゾール(メピリゾール)、塩酸チノリジン、塩酸チアラミド等、消炎酵素剤、セラペプチダーゼ(商品名)、塩化リゾチーム等が挙げられる。これらの解熱鎮痛消炎剤は、1種又は2種以上併用することもできる。

- [0036] 気管支拡張剤としては、例えば、塩酸エフェドリン、dl-塩酸メチルエフェドリン、dl-塩酸メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸イソプレナリン、硫酸イソプロテレノール、塩酸メキシフェナミン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメチノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、フマル酸フォルモテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール、塩酸プルテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、アミノフィリン、テオフィリン、ジブロフィリン、プロキシフィリン等のキサンチン誘導体、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム等の抗コリン剤等が挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン等のエタノールアミン系抗ヒスタミン剤、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン等のプロピルアミン系抗ヒスタミン剤、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸プロメタジン、メキタジン等のフェノチアジン系抗ヒスタミン剤、ジフェニルピラリン、マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸シプロヘプタジン、マレイン酸ジメチンデン、塩

酸トリプロリジン等が挙げられる。

- [0037] 鎮咳剤としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン等のコデイン類、臭化水素酸デキストロメトルファン、クロペラスチン、ノスカピンジメモルファン、オキセラジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸エプラジノン、塩酸クロブチノール、クエン酸イソアミニル、塩酸ホミノベン、塩酸クロフェダノール、リン酸ベンプロペリン、ヒドロコタルニン、ジブナートナトリウム等が挙げられる。
- [0038] 去痰剤としては、例えば、グアヤコールスルホン酸カリウム、カルボシステイン、塩酸L-エチルシステイン、塩酸L-メチルシステイン、アセチルシステイン等のシステイン誘導体、ブロムヘキシン、塩酸アンブロキソール等が挙げられる。鎮咳去痰剤として、例えば、グアイフェネシン、チペピジン、オキシメテバノール、塩酸アロクラミド、フェン酸カルベタペンタン、塩酸トリメキノール、塩酸メキシフェナミン等が含まれる。なお、上記鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤として例示した薬効成分は、鎮咳作用及び／又は去痰作用を複合的に示す場合がある。
- [0039] 向精神薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。抗うつ剤としては、例えば塩酸マプロチリン、イミプラミン、アンフェタミン、メタフェタンなどが挙げられる。催眠鎮静剤としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが例示される。鎮痙剤には、例えば臭化水素酸スコポラミン、塩酸パパベリン、塩酸ジフェンヒドラミンなどが挙げられる。中枢神経作用薬としては、例えばシチコリンなどが挙げられる。抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピン等が挙げられる。交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノール等が挙げられる。
- [0040] 胃腸薬には、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼAP3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤、塩化ベルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが含まれる。制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。抗潰瘍剤としては、例えばファモチジン、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール

、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

- [0041] アレルギー用薬としては、アンレキサノクス、セラトロダストなどが挙げられる。鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メクロプラミドなどが挙げられる。呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルフアンなどが挙げられる。歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。
- [0042] 強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。利尿薬としては、例えばイソソルピド、フロセミド、ヒドロクロロチアジドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、カプトプリル、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタンシレキセチル、メチルドパ、ペリンドプリルエルブミンなどが挙げられる。血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジン等が挙げられる。高脂血症用剤としては、例えばセリバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物等が挙げられる。
- [0043] 抗生物質には、例えばセファレキシン、セファクロル、アモキシシリン、塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアムヘキセチル、セファドロキシル、セフィキシム、セフジトレンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフポドキシムプロキセチルなどのセフェム系、アンピシリン、シクラシリン、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤、カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系、ペネム系及びカルバペネム系抗生物質などが挙げられる。
- [0044] 糖尿病用剤としては、例えばトルブタミド、ボグリボース、塩酸ピオグリタゾン、グリベ

ンクラミド、トログリダゾンなどが挙げられる。鎮けい剤としては、塩酸メクリジン、ジメンヒドリナートなどが挙げられる。抗リウマチ薬としては、メソトレキセート、ブシラミンなどが挙げられる。ホルモン剤としては、例えばリオチロニンナトリウム、リン酸デキメタゾンナトリウム、プレドニゾロン、オキシンドロン、酢酸リュープロレリンなどが挙げられる。アルカロイド系麻薬として、アヘン、塩酸モルヒネ、トロネ、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

[0045] サルファ剤としては、例えばスルフィソミジン、スルファメチゾールなどが挙げられる。痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールが挙げられる。抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシン、塩酸マニジピン、ボグリボース、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ピオグリタゾンなどが挙げられる。

[0046] ビタミン類としては、例えば、アスタキサンチン、ビタミンA、 β -カロチン、ルテイン、ゼアキサンチン等のカロチノイド類、フルスルチアミン、塩酸フルスルチアミン、プロスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、ビスイブチアミン、ベンフォチアミン、塩酸セトチアミン等のビタミンB1もしくはその誘導体又はそれらの塩、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、酪酸リボフラビン等のビタミンB2もしくはその誘導体又はそれらの塩、アスコルビン酸やアスコルビン酸グルコシド、パルミチン酸L-アスコルビル、L-アスコルビン酸リン酸エステル等のビタミンC誘導体、トコフェロール、酢酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、トコトリエノール等のビタミンE類等が挙げられる。

[0047] なお、用いる薬効成分の種類によっては、好ましい口腔内速崩壊性を得ることができる本発明の組成物の成分の量の範囲にずれが生じる可能性があるが、このような誤差も本発明の範囲内である。

[0048] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤には、上記のようにして得られる組成物100重量部に対して、薬効成分の他に、速崩壊性を損わない成分を、0.01〜2000重量部、好ましくは0.01〜1000重量部配合することができる。

[0049] 本発明組成物および／または口腔内速崩壊性錠剤に添加することができる、速崩

壊性を損わない成分としては、医薬的に許容されるものであればよく、賦形剤(例えば、エリスリトール、ソルビトール、乳糖などの糖類、カルボキシメチルセルロースカルシウム、硬化油、タルク)、界面活性剤(例えばポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、脂肪酸グリセリンエステル、ラウリル硫酸ナトリウム等)、結合剤(例えばヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、部分 α 化デンプン、ポピドン、アラビアガム、プルラン、デキストリンなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウムなど)、酸味料(例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸など)、発泡剤(例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなど)、甘味剤(サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなど)、香料(例えばレモン油、オレンジ油、メントールなど)、着色剤(例えば食用赤色2号、食用青色2号、食用黄色5号、食用レーキ色素、三二酸化鉄など)、安定化剤(例えばエデト酸ナトリウム、トコフェロール、シクロデキストリンなど)、矯味剤、着香剤などが挙げられる。これらの速崩壊性を損わない成分は、本発明の錠剤の速崩壊性を損わない範囲で添加することができる。

[0050] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、前記の組成物に、薬効成分および任意の速崩壊性を損わない成分を配合した混合物を圧縮成形することにより、製造することができる。圧縮成形は、直接打錠法によるのが好ましく、その際の打錠圧は、錠剤の大きさにより異なるが、通常 $200\sim 2000\text{ kg/cm}^2$ であり、好ましくは $250\sim 1600\text{ kg/cm}^2$ であり、より好ましくは $250\sim 1200\text{ kg/cm}^2$ である。

[0051] このようにして得られる口腔内速崩壊性錠剤は、好ましくは $1\sim 20\text{ kg}$ 、より好ましくは $1\sim 15\text{ kg}$ 、さらに好ましくは $1\sim 10\text{ kg}$ の硬度を有する。また、例えば 8 mm ϕ の杵を用い、 200 mg の錠剤を打錠するとき、打錠圧が $100\sim 1200\text{ kgf}$ のときに $2\sim 15\text{ kg}$ の硬度を有し、打錠圧が $200\sim 800\text{ kgf}$ のときに $3\sim 7\text{ kg}$ の硬度を有する。

[0052] 実施例

以下に、本発明を実施例により説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

[0053] 実施例で得られた各錠剤についての評価は、次の方法により行った。

[口腔内崩壊時間]

錠剤(1錠ずつ $n=6$)を、3〜8人の被験者が口腔内に入れてから完全に崩壊するまでの時間を測定し、その平均値を口腔内崩壊時間とした。

[0054] [マンニトールの吸熱ピーク]

示差走査熱量計(DSC、理学電気社製、TAS-200)を用い、測定した。原料として用いたマンニトール(東和化成工業社製、マンニットP)を単独で示差走査熱量計で測定した吸熱ピークは、168.8℃であった。

[0055] [錠剤の硬度]

モンサント硬度計(萱垣医理科工業社製)を用いて測定した。

[打錠障害]

打錠機の上杵、下杵への付着物の有無(スティッキング、キャッピング)を観察することにより、打錠障害を評価した。

[0056] 実施例1

ソルビトール28 gを水600 gに完全に溶解した後、マンニトール252 gを加え、室温、200〜300 rpmで攪拌して均一に分散し、さらに60分間攪拌を継続して、ソルビトールが溶解し、マンニトールの一部が溶解し、残りが分散した分散液を得た。その後クロスポピドン32 g、結晶セルロース60 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム28 gを添加し、均一に分散した後、噴霧乾燥装置で造粒し、組成物を得た。この組成物中のマンニトール／ソルビトールの重量比は、90/10である。得られた組成物中の糖類の吸熱ピークをDSCで測定した。得られた造粒物300重量部に対して、ステアリン酸マグネシウム1.5重量部を混合し、ロータリー打錠機により打錠して重量200 mg、直径8 mm ϕ の錠剤を得た。得られた錠剤について、口腔内崩壊時間を測定した($n=6$)。結果を表1に示す。

[0057] 実施例2および3

表1に示す組成を用い、実施例1と同様にして、組成物および錠剤を製造した。得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した($n=6$)。結果を表1に示す。組成物中のマンニトールとソルビトールの重量比は、95/5および85/15である。

[0058] [表1]

		実施例1	実施例2	実施例3
マンニトール／ソルビトールの重量比		90/10	95/5	85/15
処方	マンニトール	252	266	238
	ソルビトール	28	14	42
	結晶セルロース	60	60	60
	クロスボピドン	32	32	32
	メタケイ酸アルミン酸Mg	28	28	28
	計	400	400	400
組成物中の糖類の吸熱ピーク (°C)		164	165	161
吸熱ピーク降下(°C)		4	3	7
口腔内崩壊時間 (秒)		17	18	15
打錠圧 (kgf)		300	340	275
打錠障害		なし	なし	なし

[0059] 実施例4～8

ソルビトールをエリスリトールに変更し、表2に示す組成を用い、実施例1と同様にし
て、組成物および錠剤を製造した。得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した(n＝
6)。結果を表2に示す。

[0060] [表2]

		実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
マンニトール／エリスリトールの重量比		93/7	91/9	90/10	89/11	86/14
処方	マンニトール	260	255	252	250	240
	エリスリトール	20	25	28	30	40
	結晶セルロース	60	60	60	60	60
	クロスボピドン	32	32	32	32	32
	メタケイ酸アルミン酸Mg	28	28	28	28	28
	計	400	400	400	400	400
組成物中の糖類の吸熱ピーク (°C)		161	161	160	160	159
吸熱ピーク降下(°C)		7	7	8	8	9
口腔内崩壊時間 (秒)		20	16	16	19	17
打錠圧 (kgf)		275	260	260	265	245
打錠障害		なし	なし	なし	なし	なし

[0061] 表1、表2の結果より、組成物中の糖類の吸熱ピーク降下が10°C以下の範囲である
組成物が、優れた口腔内速崩壊性を示すことが判る。このときのマンニトール／ソル
ビトールまたはエリスリトールの重量比は、95～85／5～15である。

[0062] 実施例9～14

糖類を乳糖、トレハロース、マルトース、ブドウ糖、ショ糖、マルチトールに変更し、表

3に示す組成を用い、実施例1と同様にして、組成物および錠剤を製造した。得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した(n=6)。結果を表3に示す。組成物中のマンニトールと糖類の重量比は、90/10である。

[0063] [表3]

		実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
マンニトール/特定の糖類の重量比		90/10	90/10	90/10	90/10	90/10	90/10
処方	マンニトール	252	252	252	252	252	252
	乳糖	28					
	トレハロース		28				
	マルトース			28			
	ブドウ糖				28		
	ショ糖					28	
	マルチトール						28
	結晶セルロース	60	60	60	60	60	60
	クロスボビドン	32	32	32	32	32	32
	メタケイ酸アルミン酸Mg	28	28	28	28	28	28
計		400	400	400	400	400	400
組成物中の							
糖類の吸熱ピーク(℃)		163	166	165	164	165	166
吸熱ピーク降下(℃)		5	2	3	4	3	2
口腔内崩壊時間(秒)		15	17	17	15	18	16
打錠圧(kgf)		310	315	320	360	370	320
打錠障害		なし	なし	なし	なし	なし	なし

[0064] 実施例15～18

糖類にマンニトールと乳糖を用い、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムの代わりに合成ハイドロタルサイト、無水リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、タルクを用い、表4に示す組成を用い、実施例1と同様にして、組成物および錠剤を製造した。得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した(n=6)。結果を表4に示す。組成物中のマンニトールと糖類の重量比は、90/10である。

[0065] [表4]

		実施例15	実施例16	実施例17	実施例18
マンニトール/乳糖の重量比		90/10	90/10	90/10	90/10
処方	マンニトール	252	252	252	252
	乳糖	28	28	28	28
	結晶セルロース	60	72	68	68
	クロスボビドン	32	32	32	32
	合成ハイドロタルサイト	28			
	無水リン酸水素カルシウム		16		
	沈降炭酸カルシウム			20	
	タルク				20
	計	400	400	400	400
組成物中の糖類の吸熱ピーク(℃)		164	164	164	164
吸熱ピーク降下(℃)		4	4	4	4
口腔内崩壊時間(秒)		17	14	14	18
打錠圧(kgf)		300	340	350	345
打錠障害		なし	なし	なし	なし

[0066] 実施例19～21

糖類にマンニトールと乳糖を用い、無機賦形剤にメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、崩壊剤に結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、クロスボピドン、クロスカルメロースナトリウムを用い、表5に示す組成を用い、実施例1と同様にして、組成物および錠剤を製造した。得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した(n=6)。結果を表5に示す。組成物中のマンニトールと糖類の重量比は、90/10である。

[0067] [表5]

		実施例19	実施例20	実施例21
マンニトール／乳糖の重量比		90/10	90/10	90/10
処方	マンニトール	252	252	252
	乳糖	28	28	28
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	28	28	28
	結晶セルロース	60	60	60
	L-HPC	32	16	
	クロスボピドン		16	
	クロスカルメロースナトリウム			32
	計	400	400	400
組成物中の糖類の吸熱ピーク(℃)		165	165	165
吸熱ピーク降下(℃)		3	3	3
口腔内崩壊時間(秒)		19	14	19
打錠圧(kgf)		300	300	310
打錠障害		なし	なし	なし

[0068] 実施例22

ソルビトール40gを水600gに完全に溶解した後、マンニトール240gを加え均一に分散し、しばらく攪拌する。その後クロスボピドン32g、結晶セルロース60g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム28gを添加し、湿式分散機(マイクロイダーM型 特殊機化工業社製)を用いて均一に分散させた。得られた分散液を噴霧乾燥装置(L-8型 大川原化工機社製)で造粒し、組成物1を得た。表6に示す組成で、得られた組成物1と、薬効成分としてのアスコルビン酸、および医薬品に配合可能な成分としてのステアリン酸マグネシウムを混合し、ロータリー打錠機(8mmφ隅角平面の杵)を用いて、錠剤重量200mg、錠剤硬度3.5kgとなるように打錠して錠剤を得た。得られた錠剤の口腔内崩壊時間および打錠障害の有無について、表6に示す。

[0069] [表6]

処方	造粒物 1	268.5	223.5	163.5
	Ｌ－アスコルビン酸	30	75	135
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
打錠圧 (k g f)		305	420	680
錠剤硬度 (k g)		3.4	3.5	3.5
打錠障害の有無		なし	なし	なし
口腔内崩壊時間 (秒)		15	16	20

[0070] 実施例23

Ｌ－アスコルビン酸の代わりにアセトアミノフェンを用い、実施例22と同様にして、錠剤を製造した。得られた錠剤の口腔内崩壊時間および打錠障害の有無について、表7に示す。

[0071] [表7]

処方	造粒物 1	268.5	238.5	178.5
	アセトアミノフェン	40	60	120
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
打錠圧 (k g f)		300	405	650
錠剤硬度 (k g)		3.6	3.6	3.5
打錠障害の有無		なし	なし	なし
口腔内崩壊時間 (秒)		15	14	20

産業上の利用可能性

[0072] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤用の組成物を用いて得られる錠剤は、従来の速崩壊性錠剤に比べてより大きい硬度を有するにもかかわらず、口腔内崩壊時間を大幅に短縮し得るという特長を有する。したがって、該組成物に薬効成分を配合して得られる本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、速やかな口腔内速崩壊性が要求される医薬品に適している。また、本発明の口腔内速崩壊性錠剤用の組成物を用いて得られる錠剤は、本発明の組成物と薬効成分と崩壊性を損なわない成分を混合したのち、乾式で圧縮成型することによる簡易な方法で製造することができる。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤用の組成物は、特に優れた口腔内即崩壊性を示す錠剤を得ることを可能にするものであり、口腔内での素早い崩壊性が要求される錠剤に好適に用いることができる。

請求の範囲

- [1] (a) マンニトールと、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、トレハロース、パラチニットおよびパラチノースから選ばれた1種以上の他の糖との組み合わせからなる糖類が40～90重量部；
- (b) 無機賦形剤が1～30重量部；
- (c) 崩壊剤が5～40重量部であって、
- かつ成分(a)、(b)および(c)が全体で100重量部となるように成分(a)～(c)を含むことを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤用の組成物。
- [2] (a) 糖類が50～80重量部であり；
- (b) 無機賦形剤が2～15重量部であり；
- (c) 崩壊剤が10～35重量部である
- 請求項1に記載の組成物。
- [3] (a) 糖類が65～80重量部であり；
- (b) 無機賦形剤が3～10重量部であり；
- (c) 崩壊剤が17～34重量部である
- 請求項1に記載の組成物。
- [4] マンニトールおよび他の糖が複合粒子を形成し、無機賦形剤および崩壊剤が複合粒子中に均質に分散してなる請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。
- [5] 複合粒子が固体分散体を形成している、請求項4に記載の組成物。
- [6] 他の糖がマンニトールの融点降下をもたらす、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。
- [7] 糖類の吸熱ピークが、マンニトール単独で測定される吸熱ピークより低温側へ0.5～10℃シフトする請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。
- [8] マンニトールと他の糖との重量比が、98～67:2～33である請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。
- [9] マンニトールと他の糖との重量比が、96～81:4～19である請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。
- [10] 無機賦形剤が、100 nm以下の平均細孔径を有し、アルミニウム、マグネシウムおよ

びカルシウムのいずれかを含有し、医薬的に許容される無機化合物である請求項1〜9のいずれか1項に記載の組成物。

- [11] 無機賦形剤が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ハイドロタルサイト、ケイ酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、タルクおよび乾燥水酸化アルミニウムゲルから選ばれる請求項1〜10のいずれか1項に記載の組成物。
- [12] 崩壊剤が、平均粒径60 μ m以下であり、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムから選ばれる請求項1〜11のいずれか1項に記載の組成物。
- [13] 平均粒径が20 μ m以下の崩壊剤が1種以上である請求項12に記載の組成物。
- [14] 崩壊剤が、平均粒径20 μ m以下のクロスポピドンおよび平均粒径40 μ m以下の結晶セルロースである請求項1〜12のいずれか1項に記載の組成物。
- [15] 崩壊剤としてのクロスポピドンの含量が5〜13重量部であり、結晶セルロースの含量が12〜21重量部である請求項1〜14のいずれか1項に記載の組成物。
- [16] 糖類、崩壊剤および無機賦形剤を含む水溶液または水性分散液を噴霧乾燥することにより得られる請求項1〜15のいずれか1項に記載の組成物。
- [17] マンニトールと他の糖とを予め水性溶媒に溶解または分散させた後、さらに崩壊剤および無機賦形剤を均一に分散させて得られた分散液を、噴霧乾燥することにより得られる請求項16に記載の組成物。
- [18] さらに、糖類、無機賦形剤および崩壊剤の総量100重量部に対して、速崩壊性を損なわない成分を0.01〜1000重量部および／または薬効成分を0.01〜100重量部配合してなる請求項1〜17のいずれか1項に記載の組成物。
- [19] 請求項1〜18のいずれか1項に記載の組成物100重量部に対して、速崩壊性を損なわない成分を0.01〜1000重量部および／または薬効成分を0.01〜100重量部配合してなる、該組成物を用いて得られる口腔内速崩壊性錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/20, 9/14, 47/26, 47/10, 47/38, 47/02, 47/04

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)

Int.Cl⁷ A61K9/20, 9/14, 47/26, 47/10, 47/38, 47/02, 47/04

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

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	JP 2002-154988 A (Taiyo Pharmaceutical Industry Co., Ltd.), 28 May, 2002 (28.05.02), Full text; Claims; Par. Nos. [0030] to [0032]; examples 1 to 4 (Family: none)	1-19
X	WO 02/30400 A1 (TAKEDA CHEM. IND. LTD.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text; Claims; page 10, line 25 to page 13, line 9; examples (particularly, examples 3, 5, 6); table 2 & AU 2001/94192 B & JP 2002-179558 A & EP 1329217 A1 & US 2004/33258 A	1-19

☒ 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
11 January, 2005 (11.01.05)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2005 (08.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015151

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/9831 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO., LTD.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text; Claims; page 10, line 1 to page 13, line 7; examples & US 2003/147948 A & EP 1413294 A1 & JP 2004-196829 A & AU 2002/355222 B	1-19
X	WO 02/92057 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO., LTD.), 21 November, 2002 (21.11.02), Full text; Claims; page 9, line 31 to page 11, line 47; examples & US 2003/99701 A & EP 1323417 A1 & JP 2003-261440 A & EP 1374858 A2 & JP 2004-43472 A & AU 2002/255321 B & JP 2004-292457 A	1-19
X	WO 01/89485 A1 (HANMI PHARM CO., LTD.), 29 November, 2001 (29.11.01), Full text; Claims; examples & US 2002/1617 A & EP 1283703 A1 & US 2003/185886 A & JP 2003-534270 A	1-19
X	WO 00/78292 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD.), 28 December, 2000 (28.12.00), Full text; Claims; page 12, line 14 to page 16, the last line; examples (particularly, examples 2, 3, 5) & JP 2001-58944 A & AU 2000/52489 B & EP 1203580 A1 & US 6740339 A & US 2004/180085 A	1-19
X	WO 03/74085 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 12 September, 2003 (12.09.03), Full text; page 14, line 9 to page 17, 3rd line from the bottom; examples (particularly, examples 2, 3, 5), table 1 & AU 2003/221326 B & EP 1488811 A1	1-19
X	WO 02/69934 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 12 September, 2002 (12.09.02), Full text; Claims; page 5, line 31 to page 7, line 34; example 1 & EP 1369109 A1 & US 2004/71772 A & AU 2002/238847 B	1-19
X	JP 2001-253818 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 September, 2001 (18.09.01), Full text; Claims; Par. Nos. [0018] to [0021], [0028]; examples (particularly, example 9) (Family: none)	1-19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K9/20, 9/14, 47/26, 47/10, 47/38, 47/02, 47/04

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.Cl⁷ A61K9/20, 9/14, 47/26, 47/10, 47/38, 47/02, 47/04

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

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	JP 2002-154988 A (大洋薬品工業株式会社) 2002.05.28 文献全体、特許請求の範囲、【0030】 - 【0032】、実施例1-4 (ファミリーなし)	1-19
X	WO 02/30400 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2002.04.18 文献全体、請求の範囲、p.10第25行-p.13第9行、実施例 (特に実施例3, 5,6)、表2 & AU 2001/94192 B & JP 2002-179558 A & EP 1329217 A1 & US 2004/33258 A	1-19

☒ 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

11.01.2005

国際調査報告の発送日

08.02.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

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)

大久保元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
X	WO 03/9831 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 2003.02.06 文献全体、特許請求の範囲、p.10第1行-p.13第7行、実施例 & US 2003/147948 A & EP 1413294 A1 & JP 2004-196829 A & AU 2002/355222 B	1-19
X	WO 02/92057 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 2002.11.21 文献全体、特許請求の範囲、p.9第31行-p.11第47行、実施例 & US 2003/99701 A & EP 1323417 A1 & JP 2003-261440 A & EP 1374858 A2 & JP 2004-43472 A & AU 2002/255321 B & JP 2004-292457 A	1-19
X	WO 01/89485 A1 (HANMI PHARM CO LTD) 2001.11.29 文献全体、claims、examples & US 2002/1617 A & EP 1283703 A1 & US 2003/185886 A & JP 2003-534270 A	1-19
X	WO 00/78292 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2000.12.28 文献全体、特許請求の範囲、p.12第14行-p.16最下行、実施例 (特に実施例2, 3, 5) & JP 2001-58944 A & AU 2000/52489 B & EP 1203580 A1 & US 6740339 A & US 2004/180085 A	1-19
X	WO 03/74085 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2003.09.12 文献全体、p.14第9行-p.17下から第3行、実施例 (特に実施例2, 3, 5) 、第1表 & AU 2003/221326 B & EP 1488811 A1	1-19
X	WO 02/69934 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2002.09.12 文献全体、特許請求の範囲、p.5第31行-p.7第34行、実施例1 & EP 1369109 A1 & US 2004/71772 A & AU 2002/238847 B	1-19
X	JP 2001-253818 A (大正製薬株式会社) 2001.09.18 文献全体、特許請求の範囲、【0018】 - 【0021】、【0028】、実施例 (特に実施例9) (ファミリーなし)	1-19