

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-2045

(P2017-2045A)

(43) 公開日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-115792 (P2016-115792)	(71) 出願人	000108339
(22) 出願日	平成28年6月10日 (2016. 6. 10)		ゼリア新薬工業株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2015-118826 (P2015-118826)		東京都中央区日本橋小舟町10番11号
(32) 優先日	平成27年6月12日 (2015. 6. 12)	(74) 代理人	110000084
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠

(57) 【要約】

【課題】簡便な製造工程により、湿度条件下に保存しても一定の硬度を維持し、錠厚変化が小さく、かつ崩壊性の変化を生じない、有効成分高含有の口腔内崩壊錠の提供。

【解決手段】有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含む湿式造粒物と、該造粒物とは別にマンニトール及び滑沢剤とを含有し、製剤中に有効成分を40～80質量%含有することを特徴とする口腔内崩壊錠。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含む湿式造粒物と、該造粒物とは別にマンニトール及び滑沢剤とを含有し、製剤中に有効成分を40～80質量%含有することを特徴とする口腔内崩壊錠。

【請求項 2】

製剤中の有効成分の含有量が50～70質量%である請求項1記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 3】

製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量が12.5～95質量%である請求項1又は2記載の口腔内崩壊錠。

10

【請求項 4】

製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量が23～75質量%である請求項1～3のいずれか1項記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 5】

造粒物内の崩壊剤がクロスポビドンである請求項1～4のいずれか1項記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 6】

湿式造粒物が攪拌造粒法により得られる湿式造粒物である請求項1～5のいずれか1項記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 7】

有効成分がポラプレジック、アコチアミド塩酸塩水和物、イブプロフェン及びニザチジンから選ばれる成分である請求項1～6のいずれか1項記載の口腔内崩壊錠。

20

【請求項 8】

造粒物について乾式レーザー回折法による粒度分布測定をするときD50が15～75 μ mである請求項1～7のいずれか1項記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 9】

自動分包機に適用可能である請求項1～8のいずれか1項記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 10】

(1) 有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含有する組成物を湿式造粒する工程、及び
(2) 得られた湿式造粒物、マンニトール及び滑沢剤を含有する混合物を圧縮成形する工程、を有することを特徴とする、製剤中に有効成分を40～80質量%含有する口腔内崩壊錠の製造法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、湿度条件下でも一定の硬度を維持し、錠厚変化が小さく、かつ崩壊性の良好な口腔内崩壊錠に関する。

【背景技術】

【0002】

高齢化社会の進行及び服用性の改善の点から、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠が開発され、数多くの医薬品に適用されている。口腔内崩壊錠の特徴は、口腔内で速やかに崩壊するだけでなく、輸送時に錠剤が割れない程度の硬度が必要であり、その両者を達成するため、種々の手段が図られている。例えば、マンニトールに代表される糖アルコールを配合し、少量の水で湿式造粒した後に打錠する技術(特許文献1)、2種類の糖アルコールを用い、一方を結合剤として使用して造粒した後に打錠する技術(特許文献2)、糖類と糖アルコールを用いて打錠後にエージングする技術(特許文献3)、2種以上の糖類の複合粒子中に無機物及び崩壊剤を均質に分散させた造粒物を使用する技術(特許文献4)等が知られている。また、湿度条件下でも良好な硬度を維持し、打錠障害を防止するため、ポラプレジックと有機酸を含む組成物を練合造粒し、さらにこれを有いて再度練合造粒した後に打錠する技術(特許文献5)も報告されている。

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特開平5-271054号公報

【特許文献2】特許第3122141号公報

【特許文献3】特許第3591801号公報

【特許文献4】特許第5074190号公報

【特許文献5】特許第5420321号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

しかしながら、製剤中の有効成分含有率が高い場合、当該有効成分に吸湿性があれば、口腔内崩壊錠の硬度が湿度条件下で維持しにくく、また、有効成分に付着性があると、打錠障害等が発生し易くなる場合もある。特許文献5では、この課題を解決するために二段階の練合造粒工程を行っているが、製造工程が繁雑であり、二段階の練合により崩壊性が低下する懸念がある。

従って、本発明の課題は、簡便な製造工程により、湿度条件下に保存しても硬度の低下や錠厚の変化、崩壊性の変化を生じない、有効成分高含有の口腔内崩壊錠を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

20

【0005】

そこで本発明者は、有効成分含有量の高い口腔内崩壊錠について種々検討した結果、有効成分とマンニトールと崩壊剤を含有する湿式造粒物を製造し、その造粒物にさらにマンニトール及び滑沢剤を添加して打錠すれば、湿度条件下に保存後も自動分包等の取扱いに問題とならない硬度を維持し、錠厚変化が小さく、崩壊性も良好な口腔内崩壊錠が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、次の〔1〕～〔10〕を提供するものである。

【0007】

〔1〕有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含む湿式造粒物と、該造粒物とは別にマンニトール及び滑沢剤とを含有し、製剤中に有効成分を40～80質量%含有することを特徴とする口腔内崩壊錠。

30

〔2〕製剤中の有効成分の含有量が50～70質量%である〔1〕記載の口腔内崩壊錠。

〔3〕製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量が12.5～95質量%である〔1〕又は〔2〕記載の口腔内崩壊錠。

〔4〕製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量が23～75質量%である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔5〕造粒物内の崩壊剤がクロスビドンである〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔6〕湿式造粒物が攪拌造粒法により得られる湿式造粒物である〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

40

〔7〕有効成分がパラプレジック、アコチアミド塩酸塩水和物、イブプロフェン及びニザチジンから選ばれる成分である〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔8〕造粒物について乾式レーザー回折・散乱式測定法による粒度分布測定をするときD₅₀が15～75μmである〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔9〕自動分包機に適用可能である〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の口腔内崩壊錠。

〔10〕〔1〕有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含有する組成物を湿式造粒する工程、及び〔2〕得られた湿式造粒物、マンニトール及び滑沢剤を含有する混合物を圧縮成形する工程、を有することを特徴とする、製剤中に有効成分を40～80質量%含有する口腔内崩壊錠の製造法。

50

【発明の効果】

【0008】

本発明の口腔内崩壊錠は、有効成分の含有量が高いにもかかわらず、湿度条件下に保存後も一定以上の硬度を維持し、錠厚変化が小さく、かつ崩壊性も良好であるから、病院等で他の薬剤と自動分包機で一包装に分包することができる。また、本発明の口腔内崩壊錠は、通常の湿式造粒及び圧縮成形で製造できるため、生産性が高く、かつ特別な装置を必要としない。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】錠剤の保存後の硬度低下率を、製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量に対してプロットしたグラフを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の口腔内崩壊錠は、有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含む湿式造粒物と、該造粒物とは別にマンニトール及び滑沢剤とを含有し、製剤中に有効成分を40～80質量%含有することを特徴とする。

【0011】

本発明の口腔内崩壊錠の有効成分は、経口投与可能な医薬の有効成分であれば、特に限定されないが、一製剤中に40質量%以上を含有させる必要がある成分であるのが好ましく、一回投与量が50mg以上の成分であるのがより好ましい。このような有効成分としては、例えば、ポラプレジック、アコチアミド塩酸塩水和物、イブプロフェン、ニザチジン等が挙げられ、このうちポラプレジックがより好ましい。

20

【0012】

これらの有効成分は、製剤中に40～80質量%含有する。有効成分の含有量が40質量%未満の場合には、湿度条件下の硬度低下などの問題は生じにくい。また製剤中に有効成分を80質量%を超える量含有する口腔内崩壊錠の製造は困難である。製剤中の有効成分の好ましい含有量は、50～80質量%であり、より好ましくは50～75質量%であり、さらに好ましくは50～70質量%である。

【0013】

湿式造粒物中には、有効成分以外にマンニトール及び崩壊剤を含有する。マンニトールとしてはD-マンニトールが好ましい。造粒物中のマンニトールの含有量は、良好な崩壊性、打錠障害防止、湿度条件下の硬度低下防止の点から、造粒物に対して3.5質量%以上が好ましく、4.5質量%以上がより好ましく、7質量%以上がさらに好ましい。また、成形性、崩壊性の点から、造粒物に対して23質量%以下が好ましく、21質量%以下がより好ましく、19質量%以下がさらに好ましい。具体的には、造粒物に対して3.5～23質量%が好ましく、4.5～21質量%がより好ましく、7～19質量%がさらに好ましい。

30

【0014】

造粒物中に配合される崩壊剤としては、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロースが挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせることでできる。クロスポビドンと結晶セルロースを併用する場合、その含有比(質量比)は、1:10～10:1が好ましい。これらの崩壊剤のうち、クロスポビドン及び結晶セルロースから選ばれる1種又は2種を用いるのが、崩壊性の点から特に好ましい。造粒物中の崩壊剤の含有量は、良好な崩壊性の点から、造粒物に対して5質量%以上が好ましく、7.5質量%以上がより好ましく、10質量%以上がさらに好ましい。また、製造性、成形性の点から、造粒物に対して20質量%以下が好ましく、19質量%以下がより好ましく、18質量%以下がさらに好ましい。具体的には、造粒物に対して5～20質量%が好ましく、7.5～19質量%がより好ましく、10～18質量%がさらに好ましい。

40

【0015】

また、造粒物中には、前記成分の他に、マンニトール以外の糖アルコール、単糖類、2

50

糖類、無機物、甘味剤を含有させることができる。マンニトール以外の糖アルコールとしては、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール等が挙げられる。単糖類、2糖類としては、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、還元麦芽糖水あめ等が挙げられる。これらのマンニトール以外の糖アルコール、単糖類、2糖類から選ばれる成分の含有量は、製造性、成形性、崩壊性の点から、造粒物に対して、0～2質量%が好ましく、0.1～1.5質量%がより好ましく、0.1～1質量%がさらに好ましい。

【0016】

無機物としては、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素が挙げられる。このうち、製造性の点から軽質無水ケイ酸がより好ましい。無機物の含有量は、製造性、崩壊性の点から、造粒物に対して0～5質量%が好ましく、0.5～4質量%がより好ましく、0.5～2.5質量%がさらに好ましい。

10

【0017】

甘味剤としては、スクラロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、タウマチン等が挙げられる。

【0018】

造粒物は、湿式造粒物であり、造粒物構成成分に水性媒体、例えば、水、エタノール、水及びエタノールの混液を加えて造粒することにより製造できる。水性媒体の使用量は、製造性、崩壊性、湿度条件下の硬度低下防止の点から、処方全量に対して20～50質量%が好ましく、25～47質量%がより好ましい。

20

【0019】

造粒手段としては、特に限定されないが、攪拌造粒法が簡便であり、特に好ましい。

【0020】

造粒物の平均粒子径は、造粒物について乾式レーザー回折・散乱式測定法による粒度分布測定をするときD50が15～75 μm であるのが、良好な崩壊性と湿度条件下の硬度低下防止の点から好ましい。さらに、D50は18～65 μm がより好ましく、20～55 μm がさらに好ましい。ここでメジアン径は、体積基準である。

【0021】

本発明の口腔内崩壊錠は、前造粒物以外に、さらにマンニトール及び滑沢剤を含有する。すなわち、造粒物とは別に、さらにマンニトール及び滑沢剤を含有する。マンニトールとしては、D-マンニトールが好ましい。

30

ここで、造粒物とは別のマンニトールの含有量は、良好な崩壊性、成形性の点から、処方全量に対して1質量%以上が好ましく、3質量%以上がより好ましく、5質量%以上がさらに好ましい。また、打錠障害防止、湿度条件下の硬度低下防止の点から、処方全量に対して25質量%以下が好ましく、20質量%以下がより好ましく、18質量%以下がさらに好ましい。具体的には、処方全量に対して1～25質量%が好ましく、3～20質量%がより好ましく、5～18質量%がさらに好ましい。

【0022】

また、製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量は、崩壊性及び湿度条件下の硬度低下防止の点から、12.5質量%以上が好ましく、23質量%以上がより好ましく、また95質量%以下が好ましく、75質量%以下がより好ましい。具体的には、12.5～95質量%が好ましく、23～75質量%がより好ましい。

40

【0023】

造粒物とは別に配合される滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク等が挙げられるが、ステアリン酸マグネシウムがより好ましい。

滑沢剤の含有量は、例えば、ステアリン酸マグネシウムなら、製造性、打錠障害防止の点から、錠剤質量に対して0.5質量%以上が好ましく、0.6質量%以上がより好ましく、0.8質量%以上がさらに好ましい。また、良好な崩壊性、成形性の点から、処方全

50

量に対して 2.5 質量%以下が好ましく、2.0 質量%以下がより好ましく、1.5 質量%以下がさらに好ましい。具体的には、処方全量に対して 0.5 ~ 2.5 質量%が好ましく、0.6 ~ 2.0 質量%がより好ましく、0.8 ~ 1.5 質量%がさらに好ましい。

【0024】

また、造粒物とは別に配合される成分としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース等の崩壊剤、1-メントール等の清涼化剤、スクラロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、タウマチン等の甘味剤、香料等が挙げられる。

【0025】

本発明の口腔内崩壊錠における口腔内崩壊錠に対する造粒物の含有割合は、良好な崩壊性及び湿度条件下の硬度低下防止の点から、75 ~ 98 質量%が好ましく、78 ~ 95 質量%がより好ましく、80 ~ 93 質量%がさらに好ましい。

10

【0026】

本発明の口腔内崩壊錠は、(1)有効成分、マンニトール及び崩壊剤を含有する組成物を湿式造粒する工程、及び(2)得られた湿式造粒物、マンニトール及び滑沢剤を含有する混合物を圧縮成形する工程により製造することができる。ここで、湿式造粒物の製法(第一工程)は、前述のとおりである。第二工程は、通常の打錠機により、打錠圧を調整することにより良好な崩壊性及び自動分包可能な硬度を有する錠剤を製造できる。

【0027】

本発明の口腔内崩壊錠は、有効成分の含有量が 40 ~ 80 質量%と高いにもかかわらず、崩壊性が良好であり、適度な硬度を有し、かつ湿度条件下に保存後も一定以上の硬度を維持し、錠厚変化が小さい。従って、病院や薬局において自動分包機で、他の製剤とともに一包装に分包することが可能である。

20

【0028】

本発明の口腔内崩壊錠の硬度は、直径 7 ~ 8.5 mm の円形の錠剤で、30 ~ 100 N である。ここで硬度は、硬度計、PHARMA TEST 社製、PTB-502 により測定した値である。また、本発明口腔内崩壊錠の口中での崩壊時間は、通常 39 秒以内、好ましくは 30 秒以内である。

【実施例】

【0029】

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

30

【0030】

(実施例 1)

ポラプレジック(有効成分)68.2%、D-マンニトール17.1%、ヒドロキシプロピルセルロース0.9%、クロスポビドン10.9%、軽質無水ケイ酸2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物84.6%に、D-マンニトール14.2%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75 mgを含む約130 mgの錠剤に圧縮成形した。

40

【0031】

(実施例 2)

ポラプレジック(有効成分)67.6%、D-マンニトール14.7%、ヒドロキシプロピルセルロース0.9%、クロスポビドン10.8%、結晶セルロース5.9%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物85.3%に、D-マンニトール12.7%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75 mgを含む約130 mgの錠剤に圧縮成形した。

【0032】

(実施例 3)

50

ポラプレジング（有効成分）67.0%、D-マンニトール13.7%、クロスポビドン10.7%、結晶セルロース5.8%、軽質無水ケイ酸2.1%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物86.1%に、D-マンニトール11.9%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

【0033】

(実施例4)

ポラプレジング（有効成分）74.0%、D-マンニトール3.7%、ヒドロキシプロピルセルロース1.0%、クロスポビドン11.8%、結晶セルロース6.4%、軽質無水ケイ酸2.4%、粉末還元麦芽糖水アメ0.6%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物78.0%に、D-マンニトール20.1%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%と混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

10

【0034】

(実施例5)

ポラプレジング（有効成分）73.1%、D-マンニトール4.8%、ヒドロキシプロピルセルロース1.0%、クロスポビドン11.7%、結晶セルロース6.3%、軽質無水ケイ酸2.3%、粉末還元麦芽糖水アメ0.6%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物78.9%に、D-マンニトール19.9%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物を単発打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

20

【0035】

(実施例6)

ポラプレジング（有効成分）71.5%、D-マンニトール7.0%、ヒドロキシプロピルセルロース1.0%、クロスポビドン11.4%、結晶セルロース6.2%、軽質無水ケイ酸2.3%、粉末還元麦芽糖水アメ0.6%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物80.7%に、D-マンニトール18.1%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物を単発打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

30

【0036】

(実施例7)

ポラプレジング（有効成分）69.2%、D-マンニトール10.0%、ヒドロキシプロピルセルロース0.9%、クロスポビドン11.1%、結晶セルロース6.0%、軽質無水ケイ酸2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ0.6%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物83.4%に、D-マンニトール15.4%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

40

【0037】

(実施例8)

ポラプレジング（有効成分）66.7%、D-マンニトール（D50：40 μ m）13.2%、ヒドロキシプロピルセルロース0.9%、クロスポビドン10.7%、結晶セルロース5.8%、軽質無水ケイ酸2.1%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物86.5%に、D-マンニトール（D50：20 μ m）11.5%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧

50

縮成形した。

【0038】

(実施例9)

ポラプレジック(有効成分)68.2%、D-マンニトール(D50:40 μ m)17.1%、ヒドロキシプロピルセルロース0.9%、クロスボドン10.9%、軽質無水ケイ酸2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物84.6%に、D-マンニトール(D50:40 μ m)14.2%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物を単発打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

10

【0039】

(実施例10)

ポラプレジック(有効成分)63.6%、D-マンニトール17.2%、ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、クロスボドン10.2%、結晶セルロース5.5%、軽質無水ケイ酸2.0%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物90.7%に、D-マンニトール8.1%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

【0040】

(実施例11)

ポラプレジック(有効成分)62.5%、D-マンニトール18.6%、ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、クロスボドン10.0%、結晶セルロース5.4%、軽質無水ケイ酸2.0%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物92.3%に、D-マンニトール5.8%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%と混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

20

【0041】

(実施例12)

ポラプレジック(有効成分)60.5%、D-マンニトール21.3%、ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、クロスボドン9.7%、結晶セルロース5.2%、軽質無水ケイ酸1.9%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物95.3%に、D-マンニトール3.5%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分75mgを含む約130mgの錠剤に圧縮成形した。

30

【0042】

(実施例13)

ポラプレジック(有効成分)59.6%、D-マンニトール22.5%、ヒドロキシプロピルセルロース0.8%、クロスボドン9.5%、結晶セルロース5.2%、軽質無水ケイ酸1.9%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物97.6%に、D-マンニトール1.2%、L-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム1.0%を混合した。この混合物を単発打錠機で有効成分75mgを含む約129mgの錠剤に圧縮成形した。

40

【0043】

(実施例14)

ポラプレジック(有効成分)66.7%、D-マンニトール13.2%、ヒドロキシプロピルセルロース0.9%、クロスボドン10.7%、結晶セルロース5.8%、軽質無水ケイ酸2.1%、粉末還元麦芽糖水アメ0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物86.0%に、D-マンニトール11.5

50

%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.5%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 131 mg の錠剤に圧縮成形した。

【0044】

(実施例 15)

ポラプレジック(有効成分) 66.7%、D-マンニトール 13.2%、ヒドロキシプロピルセルロース 0.9%、クロスポビドン 10.7%、結晶セルロース 5.8%、軽質無水ケイ酸 2.1%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物 86.5%に、D-マンニトール 11.5%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 130 mg の錠剤に圧縮成形した。

10

【0045】

(実施例 16)

ポラプレジック(有効成分) 82.0%、D-マンニトール 4.5%、ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、クロスポビドン 9.8%、結晶セルロース 2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物 93.8%に、D-マンニトール 4.2%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 100 mg を含む約 130 mg

20

【0046】

(実施例 17)

アコチアミド塩酸塩水和物(有効成分) 60.4%、D-マンニトール 18.5%、ヒドロキシプロピルセルロース 0.9%、クロスポビドン 11.2%、結晶セルロース 6.0%、軽質無水ケイ酸 2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.5%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物 82.8%に、D-マンニトール 16.0%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 100 mg を含む約 200 mg の錠剤に圧縮成形した。

30

【0047】

(実施例 18)

イブプロフェン(有効成分) 60.5%、D-マンニトール 18.4%、ヒドロキシプロピルセルロース 0.9%、クロスポビドン 11.2%、結晶セルロース 6.0%、軽質無水ケイ酸 2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.6%及びスクラロース 0.2%を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物 82.6%に、D-マンニトール 16.2%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 65 mg を含む約 130 mg の錠剤に圧縮成形した。

40

【0048】

(実施例 19)

ニザチジン(有効成分) 60.1%、D-マンニトール 18.3%、ヒドロキシプロピルセルロース 1.0%、クロスポビドン 11.1%、結晶セルロース 6.0%、軽質無水ケイ酸 2.2%、粉末還元麦芽糖水アメ 1.1%及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物 83.2%に、D-マンニトール 15.5%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0%を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 150 mg の錠剤に圧縮成形した。

【0049】

(実施例 20)

ポラプレジック(有効成分) 66.7%、D-マンニトール 13.2%、ヒドロキシプロ

50

ロピルセルロース 0.9%、クロスポビドン 10.7%、結晶セルロース 5.8%、軽質無水ケイ酸 2.1%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.5% 及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物 86.5% に、D-マンニトール 11.5%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0% を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 130 mg の錠剤に圧縮成形した。

【0050】

(比較例 1)

ポラプレジック(有効成分) 59.0%、D-マンニトール 29.2%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 11.4%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.3% 及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物 96.8% に、軽質無水ケイ酸 1.0%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 2.0% を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 131 mg の錠剤に圧縮成形した。

10

【0051】

(比較例 2)

ポラプレジック(有効成分) 66.7%、D-マンニトール 13.2%、ヒドロキシプロピルセルロース 0.9%、クロスポビドン 10.7%、結晶セルロース 5.8%、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 2.1%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.5% 及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、棚式乾燥機にて乾燥した。この造粒物 86.5% に、D-マンニトール 11.5%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0% を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 130 mg の錠剤に圧縮成形した。

20

【0052】

(比較例 3)

ポラプレジック(有効成分) 93.8%、ポビドン 6.3% を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物 61.5% に、D-マンニトール 7.5%、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース 20.4%、クロスポビドン 7.7%、アスパルテーム 0.8%、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.9% を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 130 mg の錠剤に圧縮成形した。

30

【0053】

(比較例 4)

ポラプレジック(有効成分) 58.4%、D-マンニトール 30.6%、ヒドロキシプロピルセルロース 0.8%、クロスポビドン 7.8%、軽質無水ケイ酸 1.9%、粉末還元麦芽糖水アメ 0.5% 及びスクラロース微量を湿式攪拌造粒後、流動層乾燥機にて乾燥した。この造粒物 98.8% に、1-メントール微量、香料微量及びステアリン酸マグネシウム 1.0% を混合した。この混合物をロータリー打錠機で有効成分 75 mg を含む約 130 mg の錠剤に圧縮成形した。

40

【0054】

< 硬度の測定 >

硬度計、PHARMA TEST 社製、PTB-502 により測定した。

【0055】

< 錠厚の測定 >

シックネスゲージ、テクロック製、SMD-540 により錠剤の厚みを測定した。

【0056】

< 口腔内崩壊時間 >

2~5人の健常成人の口腔内に錠剤1錠を入れ、唾液のみで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。

【0057】

50

< 粒度 D 5 0 >

レーザー回折・散乱式粒子径分布測定装置、日機装製、マイクロトラックMS3200 IIにより、造粒物及びマンニトールの粒度分布を測定し、D50を算出した。

【0058】

実施例1～13及び比較例1～4で得られた錠剤の口腔内崩壊時間、硬度（保存前及び30 / 75 % RH開放1日保存後）及び保存後の錠厚膨らみ（保存前の錠厚と30 / 75 % RH開放1日保存後の錠厚の差）を測定した結果を表1及び表2に示す。また、実施例1、4～13及び比較例3、4で得られた錠剤の保存後の硬度低下率を製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量に対してプロットしたグラフを図1に示す。

10

【0059】

【表1】

	口腔内崩壊時間 (s)	保存前硬度 (N)	保存後硬度 (N)	保存後の錠厚膨らみ (mm)
比較例1	42	32.6	42.9	0.03
比較例2	40	34.3	34.6	0.11
実施例1	29	49.8	43.1	0.08
実施例2	24	45.3	44.5	0.11
実施例3	30	42.0	39.1	0.11

20

【0060】

【表2】

	マンニトール量 (質量%) * 1	口腔内 崩壊時間 (s)	保存前 硬度 (N)	保存後 硬度 (N)	保存後の錠厚 膨らみ (mm)
比較例3	0	21	51.7	8.8	0.32
比較例4	100	49	49.7	31.0	0.12
実施例4	12.5	24	87.7	32.0	0.23
実施例5	16.0	25	79.8	33.4	0.21
実施例6	23.8	27	76.3	40.8	0.15
実施例7	35.1	28	56.0	39.0	0.12
実施例8	49.7	25	47.4	39.1	0.16
実施例9	50.5	27	52.8	43.5	0.12
実施例10	66.0	29	40.6	38.8	0.09
実施例11	74.9	27	48.3	41.0	0.14
実施例12	85.4	33	45.3	40.8	0.10
実施例13	95.0	31	40.2	32.0	0.09

30

40

* 1 : 製剤中のマンニトール全量に対する造粒物中のマンニトール量

【0061】

表1及び表2より、製剤中のマンニトール全量を造粒物外に配合した場合は、湿度条件下に保存後の硬度低下及び錠厚の膨らみが問題となり、製剤中のマンニトール全量を造粒物内に配合した場合は、口腔内崩壊時間が40秒以上となり、崩壊性に問題があることがわかる。それに対し、製剤中のマンニトール量に対する造粒物中のマンニトール量を12

50

．5～95．0％にすることで、十分な硬度を有し、口腔内崩壊時間が35秒以内の良好な崩壊性を有する錠剤が調製可能であり、得られた錠剤を湿度条件下に保存したとき、最も硬度が低下する1日保存後も硬度30Nを維持し、錠厚の膨らみも問題なかった。また、図1より、湿度条件下での保存後の硬度低下率は製剤中のマンニトール量に対する造粒物中のマンニトール量により異なり、湿度条件下の硬度低下防止に対して最適な範囲が存在することを確認した。

【0062】

実施例8、14、15及び20で得られた造粒物のD50及び錠剤の口腔内崩壊時間、硬度（保存前及び30 / 75％RH開放1日保存後）及び保存後の錠厚膨らみ（保存前の錠厚と30 / 75％RH開放1日保存後の錠厚の差）を測定した結果を表3に示す。

【0063】

【表3】

	造粒物 D50 (μm)	口腔内 崩壊時間 (s)	保存前 硬度 (N)	保存後 硬度 (N)	保存後 硬度 低下率 (%)	保存後の 錠厚 膨らみ (mm)
実施例8	37.8	25	47.4	39.1	17.5	0.16
実施例14	21.8	28	57.3	34.1	40.5	0.17
実施例15	62.2	39	43.4	38.2	12.0	0.12
実施例20	70.4	34	46.4	36.2	22.0	0.08

10

20

【0064】

表3の結果より、造粒物D50を小さくすると、硬度低下防止の効果が小さく、D50を大きくすると崩壊性が悪くなる傾向があり、マンニトールを造粒物中及び造粒物外に配合することによる本発明の効果が小さくなることを確認した。

【0065】

実施例16～19で得られた錠剤の口腔内崩壊時間、硬度（保存前及び30 / 75％RH開放1日保存後）及び保存後の錠厚膨らみ（保存前の錠厚と30 / 75％RH開放1日保存後の錠厚の差）を測定した結果を表4に示す。

30

【0066】

【表4】

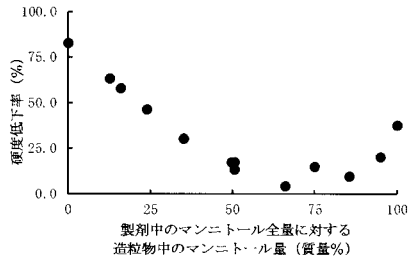
	口腔内崩壊時間 (s)	保存前硬度 (N)	保存後硬度 (N)	保存後の錠厚膨らみ (mm)
実施例16	26	94.0	33.8	0.16
実施例17	20	95.0	42.5	0.18
実施例18	34	72.3	53.2	0.13
実施例19	35	56.9	34.1	0.14

40

【0067】

実施例16の結果より、有効成分含量76．9％の製剤についても、十分な硬度及び良好な崩壊性を有する錠剤が調製可能であり、湿度条件下に保存後も30Nの硬度を維持し、錠厚の膨らみも問題ないことを確認した。また、実施例17、実施例18及び実施例19の結果より、ポラプレジンク以外の有効成分でも、本発明の効果が得られることを確認した。

【 図 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01) A 6 1 K 31/192

(72)発明者 長田 京子
 東京都中央区日本橋小舟町 1 0 番 1 1 号 ゼリア新薬工業株式会社内

(72)発明者 野村 昌史
 東京都中央区日本橋小舟町 1 0 番 1 1 号 ゼリア新薬工業株式会社内

(72)発明者 深谷 恭子
 東京都中央区日本橋小舟町 1 0 番 1 1 号 ゼリア新薬工業株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 DD29 DD38 DD41 DD67 EE16 EE32 FF06 FF09
 FF52 GG12 GG14
 4C086 AA01 AA02 BC38 BC82 MA03 MA05 MA35 MA52 NA20
 4C206 AA01 AA02 DA24 MA03 MA05 MA55 MA72 NA20