

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6704351号
(P6704351)

(45) 発行日 令和2年6月3日 (2020. 6. 3)

(24) 登録日 令和2年5月14日 (2020. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 9/20 (2006. 01)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/26 (2006. 01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/38 (2006. 01)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36 (2006. 01)

A 6 1 K 47/36

A 2 3 L 5/00 (2016. 01)

A 2 3 L 5/00

D

請求項の数 7 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2016-561447 (P2016-561447)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/078566
 (87) 国際公開番号 W02016/084493
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日 (2016. 6. 2)
 審査請求日 平成30年9月10日 (2018. 9. 10)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-237225 (P2014-237225)
 (32) 優先日 平成26年11月24日 (2014. 11. 24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002901
 株式会社ダイセル
 大阪府大阪市北区大深町3番1号
 (74) 代理人 100100181
 弁理士 阿部 正博
 (72) 発明者 平邑 隆弘
 東京都港区港南2-18-1 JR品川イ
 ーストビル 株式会社ダイセル内
 (72) 発明者 以倉 聖
 兵庫県姫路市網干区新在家1239 株
 会社ダイセル内
 (72) 発明者 岡林 智仁
 兵庫県姫路市網干区新在家1239 株
 会社ダイセル内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粉碎乳糖又は造粒乳糖を含む崩壊性粒子組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

賦形剤として粉碎乳糖及び / 又は造粒乳糖、並びに、平均繊維長約 0 . 0 1 ~ 2 mm 及び
平均繊維径約 0 . 0 0 1 ~ 1 μ m を有する微小繊維状セルロースを含む、崩壊性粒子組成
 物。

【請求項 2】

さらに崩壊剤成分として、デンプン及び / 又は加工デンプンを含む、請求項 1 記載の崩壊
 性粒子組成物。

【請求項 3】

デンプンがコーンスターチ、バレイショデンプン、ワキシースターチ、α化デンプン、及
 び / 又は部分 α 化デンプンである、請求項 2 記載の崩壊性粒子組成物。

【請求項 4】

デンプンが、コーンスターチ及び / 又は部分 α 化デンプンである請求項 3 に記載の崩壊性
 粒子組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 に記載の崩壊性粒子組成物を含む食品用または医薬用崩壊錠剤。

【請求項 6】

硬度が 2 0 ~ 2 0 0 (N)、及び、水中崩壊時間が 1 ~ 6 0 (秒) である、請求項 5 記載
 の崩壊錠剤。

【請求項 7】

10

20

硬度が70～120(N)、及び、水中崩壊時間が15～30(秒)である、請求項6記載の崩壊錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、粉碎乳糖又は造粒乳糖を含む崩壊性粒子組成物、及び該組成物を含む優れた崩壊性及び高い打錠成形性を有する各種の崩壊錠剤等に関する。

【背景技術】

【0002】

これまでに、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児などが安全に服用でき、また水なしで容易に服用できる利便性の高い剤形として、口腔内崩壊錠剤が開発されてきた。口腔内崩壊錠剤は、通常の錠剤と同様に錠剤製造時又は輸送中若しくは開封時に錠剤の欠け及び粉化等が生じないような十分な破壊強度(錠剤硬度)を有すると共に、口腔内で速やかに崩壊するような優れた崩壊性(崩壊時間)を有していることが重要である。

【0003】

ここで、錠剤硬度と崩壊性とは互いに反する性質であって、一般に硬度を大きくするため成型圧を大きくすると崩壊時間が長くなり、崩壊時間を短くするため成型圧を小さくすると硬度が小さくなる傾向がある。このために、この2つの性質の両立、または2つの性質の間の最適なバランスを達成すべく、様々な技術が開発されてきた。また、錠剤を構成する粒子あるいは粒子組成物に優れた成形性を賦与すべく、粒子の成分や造粒方法などが検討されてきた。

【0004】

これまでに、本発明者等によって、より優れた錠剤硬度と崩壊性、もしくは実質的に崩壊時間を延長させること無くより高い錠剤硬度を賦与する崩壊性粒子組成物の製造方法製造が開発された(特許文献1)。

【0005】

更に、酸型カルボキシメチルセルロースからなる第一の崩壊剤成分、酸型カルボキシメチルセルロース以外の第二の崩壊剤成分、糖又は糖アルコールからなる賦形剤、及び結晶セルロースの四成分を含む崩壊性粒子組成物が開発された(特許文献2)。

【0006】

また、植物繊維から製造され、繊維の径(短径)又は太さが数nm～数百nm程度のセルロースは、一般的に、「微細繊維状セルロース」又は「微小繊維状セルロース」として知られており、このような微小繊維状セルロースの製造例及び、その構造・特性・機能等に関しては特許文献5及び特許文献6に記載されている。

【0007】

これらの微細化ないし微小繊維化されたセルロースでは、原料であるセルロースの基本特性(物理的及び化学的安定性等)を損なわずに、表面積が顕著に増大し、セルロース本来の特徴である親水性が著しく強まるとともに、微小繊維の絡み合いによる三次元網目構造が形成されている。その結果、ペースト状・クリーム状の商品に配合した場合に、水・油滴、微粒子等との相互作用による保水(離水防止)や保型の効果を奏する。更に、三次元網目構造により、ゼリー状商品の強度の向上等の改質に利用されている。

【0008】

従って、これらのセルロースは、これまでに、各種の紛体・繊維状物のバインダー、沙紙における紙力増強剤、食品の食感改良における増粘剤、食品の保水性向上における保水剤、酒類の濾過助剤等に様々な用途で広く使用されてきた。

【0009】

このような微細繊維状セルロースの利用例として、例えば、特許文献7には、微細繊維状セルロースと温水で溶解する親水性高分子とを特定の割合で含有する水分散性複合体、ゲル化剤、並びに、水を特定の割合で含有するゲル状組成物が記載されている。該組成物の特性としては、加熱又は加温処理に際して、蛋白質の変性や水不溶性成分の沈降を抑え

10

20

30

40

50

、食感および食感が良好である、とされている。

【 0 0 1 0 】

又、特許文献 8 には、微細繊維状セルロース、水溶性高分子、及び、親水性物質を特定の割合で含む高分散性セルロース複合体、並びに、特定の種類の多糖類を特定の割合で含有するゲル化剤が記載されている。その特徴は、従来技術の高分散性セルロース複合体に比べて、水中での崩壊・分散性に優れ、工業的に実用的な分散条件で利用できる、とされている。

【 0 0 1 1 】

このように、特許文献 7 又は 8 のいずれに記載の発明においても、最終的に微細繊維状セルロースはゲル状組成物又はゲル化剤の一成分として使用されている。更に、特許文献 7 に記載の水分散性複合体においては親水性高分子が必須の成分であり、又、特許文献 8 に記載の高分散性セルロース複合体においても水溶性高分子が必須の成分である。

10

【 0 0 1 2 】

尚、特許文献 3 及び特許文献 4 には、乳糖等を含有する口腔内崩壊性組成物及び口腔内崩壊錠に関する発明が記載されている。これらは、いずれも、優れた崩壊性と実用十分な硬度を有しているものとされている。

【 0 0 1 3 】

しかし、特許文献 3 では実施例に記載されているように、実際に製造された口腔内崩壊錠の硬度は高々 4 0 ~ 6 0 N の範囲であり、口腔内崩壊時間も数十秒程度で、他の技術と比較して硬度が高いものではなく、特に口腔内崩壊時間も早いものではない。また特許文献 4 の実施例に記載されているように乳糖の中で造粒乳糖を使用した場合に口腔内崩壊錠の硬度は 3 , 7 k g f (3 6 N) であり、高いものではない。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 4 】

【 特許文献 1 】 国際公開パンフレット W O 2 0 1 3 / 1 4 6 9 1 7

【 特許文献 2 】 国際公開パンフレット W O 2 0 1 4 / 0 4 6 0 3 5

【 特許文献 3 】 特開 2 0 0 0 - 2 7 3 0 3 9

【 特許文献 4 】 特開 2 0 1 1 - 1 7 3 8 4 8

【 特許文献 5 】 特開昭 5 6 - 1 0 0 8 0 1 号公報

30

【 特許文献 6 】 特開 2 0 0 9 - 2 0 3 5 5 9 号公報

【 特許文献 7 】 特開 2 0 0 4 - 2 8 3 1 3 5 号公報

【 特許文献 8 】 特開 2 0 0 6 - 2 9 0 9 7 2 号公報

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 5 】

従来技術において、賦形剤として篩過乳糖を含む崩壊性粒子組成物を用いて製造した口腔内崩壊錠剤で、このような錠剤硬度と崩壊性との最適なバランスを有するものは未だ得られていない。

【 0 0 1 6 】

40

従って、本発明の目的はこのような課題を解決することであり、優れた崩壊性及び高い打錠成形性を有する、新規な組成を有する崩壊性粒子組成物、及び該組成物を含む医薬用及び各種食品用の崩壊錠剤等を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 7 】

本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意、研究の結果、従来の崩壊性粒子組成物において使用されてきた篩過乳糖に代えて又はそれに加えて、粉碎乳糖又は造粒乳糖を使用することによって、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 1 8 】

50

本発明は、より具体的には以下の態様を提供するものである。

[態様 1] 賦形剤として、粉碎乳糖及び／又は造粒乳糖を含む崩壊性粒子組成物。

[態様 2] さらに微小繊維状セルロースを含む、態様 1 記載の崩壊性粒子組成物。

[態様 3] さらに崩壊剤成分として、デンプン及び／又は加工デンプンを含む、態様 1 又は 2 記載の崩壊性粒子組成物。

[態様 4] デンプンがコーンスターチ、バレイショデンプン、ワキシースターチ、 α 化デンプン、及び／又は部分 α 化デンプンである、態様 3 記載の崩壊性粒子組成物。

[態様 5] デンプンが、コーンスターチ及び／又は部分 α 化デンプンである態様 4 に記載の崩壊性粒子組成物。

[態様 6] 態様 1 ～ 5 に記載の崩壊性粒子組成物を含む食品用または医薬用崩壊錠剤。

[態様 7] 硬度が 20 ～ 200 (N)、及び、水中崩壊時間が 1 ～ 60 (秒)である、態様 6 記載の崩壊錠剤。

[態様 8] 硬度が 70 ～ 120 (N)、及び、水中崩壊時間が 15 ～ 30 (秒)である、態様 7 記載の崩壊錠剤。

【発明の効果】

【0019】

乳糖として、粉碎乳糖又は造粒乳糖を含む崩壊性粒子組成物を用いることによって、口腔内崩壊錠剤の優れた崩壊性を維持しつつ、打錠成形性を大幅に向上させることに成功した。

【0020】

こうして得られた口腔内崩壊錠剤は、嚥下が困難な患者、高齢者、小児などが安全に服用でき、また場所を選ばず、水無しでも容易に服用できる利便性の高い形態として、医薬用及び補助食品、栄養機能食品及び健康食品等の各種食品用の崩壊錠剤として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、賦形剤として、粉碎乳糖及び／又は造粒乳糖を含むことを特徴とする、崩壊性粒子組成物に係る。

【0022】

乳糖は低い吸湿性及び高い安定性、適度な甘味で矯味性があり比較的安価であることから、医薬品の固形製剤において添加剤として使用されている。

【0023】

このような乳糖は一般的に牛乳から分離されたホエイを原料として、それから数回の結晶化・精製・水洗等を経て製造される。こうして得られた乳糖は、更に、篩過、粉碎、造粒、スプレードライ、再溶解、高温乾燥等の物理的工程を経て様々なグレードの乳糖が得られる (Pharm Teck Japan, 29 (13), 2013, 71p-75p)。

【0024】

即ち、このような物理的工程を経て得られる乳糖は、製造方法等に基づき、一般に以下のように定義することができる。

【0025】

篩過乳糖 : 乳糖結晶を篩過して、粒度分布を調整したもの。粒子径が比較的大きいため、粉体流動性が高い反面、成形性は劣る。

粉碎乳糖 : 乳糖結晶を粉碎したもの。粉碎乳糖は粒子が小さく、成形性が高いが流動性が劣る。造粒用途に利用されることが多い。

造粒乳糖 : 直打用乳糖の一つ。他にはスプレードライ品やローラードライ品がある。良好な流動性と成形性が付与された乳糖。攪拌造粒機や流動造粒機などを用いて粉碎乳糖を造粒したもの。

【0026】

このような各種の粉碎乳糖及び造粒乳糖は、例えば、DFE pharma社及びMEGGLE社等から各種のグレードが市販されており、容易に入手することができる

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

本発明の崩壊性粒子組成物は、賦形剤として、粉碎乳糖及び／又は造粒乳糖を含む。賦形剤成分として篩過乳糖を含む必要はないが、含んでいても良く、更に、篩過乳糖と粉碎乳糖及び／又は造粒乳糖を混合して使用することもできる。尚、粉碎乳糖及び／又は造粒乳糖と篩過乳糖との混合比は、崩壊性粒子組成物に含まれる他の成分及びその用途等に応じて、当業者が適宜決めることができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の崩壊性粒子組成物には、賦形剤として、当業者に公知の任意の糖アルコール又は糖が含まれていても良い。

【 0 0 2 9 】

糖アルコール又は糖の代表例として、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、トレハロース、マルトース、マルチトール、グルコース、スクロース、フルクトース、マンノース、及びソルビトール等を挙げることが出来る。更に、好適例として、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、トレハロース、ラクトースを挙げることが出来る。また、糖または糖アルコールは１種類でもよいが、これらの中から適当に選択された２種類以上の化合物を用いることも出来る。

【 0 0 3 0 】

更に、本発明の遅延崩壊性粒子組成物は、微小繊維状セルロースを含むことができる。微小繊維状セルロースとしては、従来公知の「微細繊維状セルロース」又は「微小繊維状セルロース」として知られている任意のセルロースを使用することができる。

【 0 0 3 1 】

「微小繊維状セルロース」とは、一般的に、植物繊維から製造され、繊維の径（短径）又は太さが数nm～1 μm程度のセルロースであって、原料であるセルロースの基本特性（物理的及び化学的安定性等）を損なわずに、表面積が顕著に増大し、セルロース本来の特徴である親水性が著しく強まるとともに、微小繊維の絡み合いによる三次元網目構造が形成されているものを意味する。

【 0 0 3 2 】

このような微小繊維状セルロースの乾燥物は、従来公知の任意の技術によって製造することができる。例えば、直接乾燥状態のセルロース繊維をボールミルにより粉碎することによって、直接に乾燥状態で得ることができる（特許文献５）。或いは、セルロース繊維の水分散液を高圧ホモジナイザーによりマイクロフィブリル化した微小繊維状セルロースで構成された水懸濁状態の微小繊維状セルロースを置換工程にて溶媒置換した後に、乾燥工程により溶媒除去し、更に、粉碎工程で粉碎することによって、微小繊維状セルロースの乾燥物を得ることができる（特許文献６）。

【 0 0 3 3 】

本発明の遅延崩壊性粒子組成物に含まれる微小繊維状セルロースの好適例として、繊維集合体であって、平均繊維長約0.01～2 mm、及び、平均繊維径約0.001～1 μm、好ましくは平均繊維径約0.01～0.1 μm、である微小繊維状セルロースを挙げることができる（特許文献２）。例えば、このような微小繊維状セルロース（固形分が10～35%の含水状態）は、商品名「セリッシュ（CELISH）」シリーズ（平均繊維径約0.01～0.1 μm）としてダイセルファインケム株式会社から各種グレードの製品が販売されている。

【 0 0 3 4 】

本発明の崩壊性粒子組成物に含まれる他の崩壊剤成分としては、当業者に公知の任意の物を使用することができる。例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、コーンスターチ、バレイショデンプン、ワキシーコーンスターチ、部分α化デンプン、及びα化デンプン等のデンプン、並びに、デンプングリコール酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルスターチ等の加工デンプンから選択される任意の一成分以上を含有させることができる。尚、クロスボビドンは１-ビニル-２-ピロリドンの架橋重合物の通称であり、クロ

10

20

30

40

50

スカルメロースナトリウムはカルボキシメチルセルロースナトリウムの架橋物の通称である。

【 0 0 3 5 】

この中でも、デンプンまたは加工デンプンが好ましく、さらにコーンスターチ、バレイショデンプン、ワキシースターチ、 α 化デンプン、及び／又は部分 α 化デンプンが好ましく、コーンスターチ及び／又は部分 α 化デンプンが最も好ましい。

【 0 0 3 6 】

更に、本発明の崩壊性粒子組成物には、例えば、崩壊力、結合力及び錠剤の服用感等の諸特性を調整する目的で、上記の成分以外の当業者に公知の各種の任意の成分を、上記の成分による本発明の効果を損なわない範囲で、適宜、添加混合しても良い。このような成分の例として、当業者に公知の、崩壊剤、賦形補助剤、流動化剤、甘味剤、矯味剤、香料及び、着色料等を挙げることが出来る。

10

【 0 0 3 7 】

本発明の崩壊性粒子組成物における各成分の配合量は各成分の種類、崩壊性粒子組成物の使用対象である崩壊錠剤の種類及び用途等に応じて、当業者が適宜決めることが出来る。通常、崩壊性粒子組成物全重量に対して、乳糖は20～98重量%、微小繊維状セルロース（乾燥物換算）は1～50重量%、他の崩壊剤成分は1～30重量%の範囲である。

【 0 0 3 8 】

本発明の崩壊性粒子組成物は当業者に公知の任意の方法・手段で製造することが出来る。

20

【 0 0 3 9 】

例えば、本発明の崩壊性粒子組成物は、崩壊性粒子組成物に含まれる各種の成分を一度に混合することによって製造することができる。

【 0 0 4 0 】

或いは、各種の造粒工程法で製造することもできる。造粒手段としては特に限定されず、乾式造粒法、もしくは湿式造粒工程法などにより製造することもできる。

【 0 0 4 1 】

乾式造粒法は、崩壊性粒子組成物に含まれる各種の成分粉末をそのまま、または適当な結合剤などと混合し、強圧により小塊とし、これを適当に破砕して造粒する工程を含む。乾式造粒法の具体的な例としては破砕造粒法やロール圧縮法等を挙げることができる。

30

【 0 0 4 2 】

湿式造粒法は水の存在下で各成分を分散させ乾燥することによって複合体を形成する方法であり、湿式造粒法の実例としては、噴霧乾燥、転動造粒、攪拌造粒、及び流動層造粒などの噴霧法、凍結乾燥法、並びに、混練造粒等を挙げることができ、これらの当業者に公知の任意の方法で製造することができる。

【 0 0 4 3 】

湿式造粒工程法で製造する場合に、崩壊性粒子組成物に含まれる成分の全てを一緒に用いる一段階の造粒工程で本発明の崩壊性粒子組成物を製造しても良いし、又は、複数段階の湿式造粒工程において添加混合することもできる。

【 0 0 4 4 】

40

尚、上記の製造方法の複数の湿式造粒工程において、崩壊性粒子組成物に含まれる各成分の中のいずれの一もしくは二種類の成分を用いるかは、それらの種類・量等に応じて当業者が適宜決めることが出来る。

【 0 0 4 5 】

更に、各造粒工程において、噴霧（スプレー）速度やエアー給気温度、排気温度、エアー給気量などの諸条件は、各成分の種類・量等に応じて当業者が適宜決めることが出来る。

【 0 0 4 6 】

各造粒工程のいずれにおいても、噴霧液の媒体としては、例えば水、エタノール、メタノール、及びアセトン等の医薬品や食品に許容される溶媒を挙げることができる。或いは噴霧液として、10%未満の該崩壊性粒子組成物の成分を溶解させた水溶液などが挙げら

50

れるが、特に水または該水溶液が好ましい。

【0047】

なお、本発明の崩壊性粒子組成物に適宜含まれ得る、上記の各種の任意成分は各造粒工程で適宜添加することが出来る。或いは、別途に更に湿式造粒工程を設けて、その段階で、これら任意成分を添加混合することも可能である。

【0048】

尚、このような湿式造粒工程法によって製造された本発明の崩壊性粒子組成物は以下のような物性を有していることが好ましい。

(1) 平均粒子径：50～200ミクロン、(2) 水分：0.5～6重量%。

【0049】

尚、これら物性値は以下の条件・方法で測定される。

平均粒子径：崩壊性粒子組成物2gを、φ75mm自動振とう篩器(M-2型、筒井理化学器械株式会社)を用いて測定する。

水分：崩壊性粒子組成物5gをハロゲン水分測定器(HB43型、メトラートレド株式会社)を用いて測定する。

【0050】

更に、本発明は、このような崩壊性粒子組成物を含む各種の崩壊錠剤、特に、補助食品、栄養機能食品及び健康食品等を含む各種食品用崩壊錠剤または医薬用の口腔内崩壊錠剤にも係る。崩壊錠剤中の崩壊性粒子組成物の含有量は、本発明の所望の効果を損なわない範囲で、崩壊錠剤の用途・目的などに応じて、当業者が適宜、選択することができる。又、錠剤の形状・形態等には特に制約はない。

【0051】

このような崩壊錠剤は、本発明の崩壊性粒子組成物が含まれているために、優れた錠剤硬度と崩壊性を有する。即ち、本明細書の各実施例が示すように、例えば、打錠圧約2～30kNで製造した場合に、硬度が20～200(N)、及び、水中崩壊時間が1～60(秒)、好ましくは、硬度が30～150(N)、及び、水中崩壊時間が1～45(秒)、より好ましくは、硬度が70～120(N)、及び、水中崩壊時間が15～30(秒)であることを特徴とする。

【0052】

崩壊錠剤の用途・目的などに応じて、本発明の崩壊錠剤には、崩壊性粒子組成物以外に、任意の成分を含むことができる。

【0053】

例えば、食品用崩壊錠剤の場合は、タンパク質、糖質、脂質及びミネラル等の各種の栄養成分；各種ビタミン類及びそれらの誘導体；微生物、植物又は動物由来の各種抽出物等の健康食品素材；並びに、酸味料、甘味料、賦形剤、界面活性剤、滑沢剤、酸味料、甘味料、矯味剤、香料、着色剤、及び安定化剤などの、食品衛生法第10条に基づく各種の指定添加物または既存添加物、一般飲食物添加物リストに収載されている、食品成分(食品添加物)として許容されるその他の任意の成分を含むことが出来る

【0054】

又、医薬用の口腔内崩壊錠剤は、崩壊性粒子組成物及び薬効成分に加えて、更に、必要に応じて、賦形剤、界面活性剤、滑沢剤、酸味料、甘味料、矯味剤、香料、着色剤、安定化剤など医薬上許容されるその他の任意の成分を含むことが出来る。これら任意成分として、例えば、医薬品添加物辞典(薬事日報社)、日本薬局方に記載の該当成分を用いることができる。尚、含まれる薬効成分及び助剤の用途・種類に特に制限はない。又、本発明の所望の効果が奏される限り、崩壊性粒子組成物、薬効成分、及び、任意成分の配合割合に特に制限はなく、当業者が適宜決めることが出来る。このような口腔内崩壊錠剤は、打錠等の当業者に公知の任意の方法によって製剤化することが出来る。本発明の口腔内崩壊錠剤に含まれる薬効成分の用途・種類としては、例えば、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、感覚器官用薬、循環器用薬、呼吸器用薬、消化器用薬、ホルモン剤、泌尿生殖器用薬、その他の個々の器官系用医薬品、ビタミン剤、滋養強壮薬、血液・体液用薬、そ

10

20

30

40

50

の他の代謝性医薬品、細胞賦活用薬、腫瘍用薬、放射性医薬品、アレルギー用薬、その他の組織細胞機能用医薬品、生薬、漢方製剤、その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品、抗生物質製剤、化学療法剤、生物学的製剤、寄生動物に対する薬、その他の病原生物に対する医薬品、調剤用薬、診断用薬、公衆衛生用薬、体外診断用医薬品等を挙げることができる。

【0055】

尚、本明細書において引用された全ての先行技術文献の記載内容は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0056】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

【0057】

[硬度および崩壊性の評価]

実施例および比較例で得た各錠剤について、以下の方法によって硬度及び水中崩壊時間を測定した。

【0058】

硬度：デジタル木屋式硬度計（株式会社藤原製作所）を用いて、硬度（N）を測定した。

水中崩壊時間：日本薬局方記載の方法（ただし、補助盤なし）に従い、崩壊試験器（NT-400、富山産業株式会社）を用いて、水中崩壊時間を測定した。

尚、硬度および崩壊時間はそれぞれ6回の測定を行い、それらの平均値を測定結果とした。

【実施例1】

【0059】

[崩壊性粒子組成物の製造1]

粉碎乳糖（Granulac、MEGGLE株式会社）270g、コーンスターチ（コーンスターチ、日本食品化工株式会社）80g、部分α化デンプン（PCSPC-10、旭化成ケミカルズ株式会社）20gを流動層造粒機（FL-LABO、フロイント産業株式会社）に投入し、微小繊維状セルロースの湿潤体（セリッシュFD200L、ダイセルファインケム株式会社）を水で希釈し5%にしたセリッシュ懸濁液600gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒し、崩壊性粒子組成物1を得た。尚、得られた崩壊性粒子組成物1は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：103ミクロン、（2）水分：3.1重量%。

【0060】

[口腔内崩壊錠剤の製造1]

得られた崩壊性粒子組成物1 99.5重量部にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社）0.5重量部を加え混合し、簡易錠剤成形機（HANDTAB-100、市橋精機株式会社）を用い、打錠圧縮力6乃至8kNにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量250mgの錠剤を得た。

【実施例2】

【0061】

[崩壊性粒子組成物の製造2]

造粒乳糖（FlowLac、MEGGLE株式会社）270g、コーンスターチ（コーンスターチ、日本食品化工株式会社）80g、部分α化デンプン（PCSPC-10、旭化成ケミカルズ株式会社）20gを流動層造粒機（FL-LABO、フロイント産業株式会社）に投入し、微小繊維状セルロースの湿潤体（セリッシュFD200L、ダイセルファインケム株式会社）を水で希釈し5%にしたセリッシュ懸濁液600gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒し、崩壊性粒子組成物2を得た。尚、得られた崩壊性粒子組成物2は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：169ミクロン、（2）水分：2.3重量%。

【 0 0 6 2 】

[口腔内崩壊錠剤の製造 2]

得られた崩壊性粒子組成物 2 を実施例 1 と同様に打錠し、直径 8 . 0 mm、隅角平錠、重量 2 5 0 mg の錠剤を得た。

【 実施例 3 】

【 0 0 6 3 】

[崩壊性粒子組成物の製造 3]

篩過乳糖 (S p h e r o L a c 、 M E G G L E 株式会社) 5 4 g 、粉碎乳糖 (G r a n u L a c 、 M E G G L E 株式会社) 2 1 6 g 、コーンスターチ (コーンスターチ、日本食品化工株式会社) 8 0 g 、部分 α 化デンプン (P C S P C - 1 0 、旭化成ケミカルズ株式会社) 2 0 g を流動層造粒機 (F L - L A B O 、フロイント産業株式会社) に投入し、微小繊維状セルロースの湿潤体 (セリッシュ F D 2 0 0 L 、ダイセルファインケム株式会社) を水で希釈し 5 % にしたセリッシュ懸濁液 6 0 0 g を 1 2 g / m i n の速度で噴霧することによって造粒し、崩壊性粒子組成物 3 を得た。尚、得られた崩壊性粒子組成物 3 は以下の物性値を有していた。 (1) 平均粒子径 : 1 3 6 ミクロン、 (2) 水分 : 3 . 0 重量 % 。

10

【 0 0 6 4 】

[口腔内崩壊錠剤の製造 3]

得られた崩壊性粒子組成物 3 を実施例 1 と同様に打錠し、直径 8 . 0 mm、隅角平錠、重量 2 5 0 mg の錠剤を得た。

【 実施例 4 】

20

【 0 0 6 5 】

[崩壊性粒子組成物の製造 4]

篩過乳糖 (S p h e r o L a c 、 M E G G L E 株式会社) 1 3 5 g 、粉碎乳糖 (G r a n u L a c 、 M E G G L E 株式会社) 1 3 5 g 、コーンスターチ (コーンスターチ、日本食品化工株式会社) 8 0 g 、部分 α 化デンプン (P C S P C - 1 0 、旭化成ケミカルズ株式会社) 2 0 g を流動層造粒機 (F L - L A B O 、フロイント産業株式会社) に投入し、微小繊維状セルロースの湿潤体 (セリッシュ F D 2 0 0 L 、ダイセルファインケム株式会社) を水で希釈し 5 % にしたセリッシュ懸濁液 6 0 0 g を 1 2 g / m i n の速度で噴霧することによって造粒し、崩壊性粒子組成物 4 を得た。尚、得られた崩壊性粒子組成物 4 は以下の物性値を有していた。 (1) 平均粒子径 : 1 4 2 ミクロン、 (2) 水分 : 3 . 2 重量 % 。

30

【 0 0 6 6 】

[口腔内崩壊錠剤の製造 4]

得られた崩壊性粒子組成物 4 を打錠圧縮力 8 乃至 1 0 k N において打錠した以外は、実施例 1 と同様に打錠し、直径 8 . 0 mm、隅角平錠、重量 2 5 0 mg の錠剤を得た。

【 0 0 6 7 】

[比較例 1]

篩過乳糖 (S p h e r o L a c 、 M E G G L E 株式会社) 2 7 0 g 、コーンスターチ (コーンスターチ、日本食品化工株式会社) 8 0 g 、部分 α 化デンプン (P C S P C - 1 0 、旭化成ケミカルズ株式会社) 2 0 g を流動層造粒機 (F L - L A B O 、フロイント産業株式会社) に投入し、微小繊維状セルロースの湿潤体 (セリッシュ F D 2 0 0 L 、ダイセルファインケム株式会社) を水で希釈し 5 % にしたセリッシュ懸濁液 6 0 0 g を 1 2 g / m i n の速度で噴霧することによって造粒し、崩壊性粒子組成物を得た。尚、得られた崩壊性粒子組成物は以下の物性値を有していた。 (1) 平均粒子径 : 1 5 7 ミクロン、 (2) 水分 : 2 . 7 重量 % 。

40

【 0 0 6 8 】

[口腔内崩壊錠剤の製造]

得られた崩壊性粒子組成物 9 9 . 5 重量部にステアリン酸マグネシウム (太平化学産業株式会社) 0 . 5 重量部を加え混合し、簡易錠剤成形機 (H A N D T A B - 1 0 0 、市橋精機株式会社) を用い、打錠圧縮力 8 乃至 1 0 k N において打錠し、直径 8 . 0 mm、

50

隅角平錠、重量 250 mg の錠剤を得た。

【0069】

[硬度および崩壊性試験の評価]

以上の実施例で得た各錠剤について、上記の方法によって硬度及び水中崩壊時間を測定した。硬度及び崩壊時間の測定結果を表 1 に示す。

【0070】

【表 1】

口腔内崩壊錠剤	実施例1		実施例2	
打錠圧縮力(kN)	6	8	6	8
硬度(N)	74	100	61	84
水中崩壊時間(秒)	21	24	15	18

10

口腔内崩壊錠剤	実施例3		実施例4	
打錠圧縮力(kN)	8	10	8	10
硬度(N)	78	94	73	92
水中崩壊時間(秒)	22	29	25	23

口腔内崩壊錠剤	比較例1	
打錠圧縮力(kN)	8	10
硬度(N)	49	60
水中崩壊時間(秒)	12	12

20

【0071】

表 1 に示された結果から、従来の篩過乳糖に代えて、又は、篩過乳糖と共に粉碎乳糖及び/又は造粒乳糖を含む崩壊性粒子組成物を用いて製造した口腔内崩壊錠剤は、従来の篩過乳糖にみを含む崩壊性粒子組成物を用いて製造した口腔内崩壊錠剤と比較して、錠剤硬度と崩壊性との最適なバランス（優れた崩壊性及び高い打錠成形性）を有することが示された。

30

【産業上の利用可能性】

【0072】

本発明は、優れた錠剤硬度と崩壊性を有する各種の崩壊錠剤等の研究・開発に大いに資するものである。

フロントページの続き

- (72)発明者 瀧川 嘉久
兵庫県姫路市網干区新在家 1 2 3 9 株式会社ダイセル内
- (72)発明者 橋川 尚弘
兵庫県姫路市網干区新在家 1 2 3 9 株式会社ダイセル内

審査官 山村 祥子

- (56)参考文献 特開 2 0 1 1 - 2 1 3 6 9 5 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 1 9 7 3 7 3 (J P , A)
特開 2 0 0 6 - 0 6 3 0 3 0 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 6 1 3 3 5 (U S , A 1)
特開平 1 1 - 0 6 0 5 0 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 9 / 2 0
A 2 3 L 5 / 0 0
A 6 1 K 4 7 / 2 6
A 6 1 K 4 7 / 3 6
A 6 1 K 4 7 / 3 8
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)