

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5902677号  
(P5902677)

(45) 発行日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)

(24) 登録日 平成28年3月18日 (2016. 3. 18)

(51) Int. Cl.

F I

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

A 6 1 K 47/26

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

A 6 1 K 9/20

A 2 3 K 20/00 (2016. 01)

A 2 3 K 1/16 3 O 3 D

A 2 3 L 33/10 (2016. 01)

A 2 3 K 1/16 3 O 1 H

A 2 3 L 1/30 Z

請求項の数 13 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2013-512780 (P2013-512780)  
 (86) (22) 出願日 平成23年5月17日 (2011. 5. 17)  
 (65) 公表番号 特表2013-530163 (P2013-530163A)  
 (43) 公表日 平成25年7月25日 (2013. 7. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/002432  
 (87) 国際公開番号 W02011/151018  
 (87) 国際公開日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)  
 審査請求日 平成26年5月12日 (2014. 5. 12)  
 (31) 優先権主張番号 10005677.9  
 (32) 優先日 平成22年6月1日 (2010. 6. 1)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 397058666  
 カーギル インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ミネソタ州 ウェイザー  
 タ マッギンティ ロード ウェスト 1  
 5 4 0 7  
 (74) 代理人 100069556  
 弁理士 江崎 光史  
 (74) 代理人 100111486  
 弁理士 鍛冶澤 實  
 (74) 代理人 100139527  
 弁理士 上西 克礼  
 (74) 代理人 100164781  
 弁理士 虎山 一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エリトリトール及びイソマルトの口腔内崩壊性錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

崩壊剤、エリトリトール及び少なくとも 10 % w / w イソマルトを含む口腔内崩壊性錠剤であって、該錠剤が、100 秒未満、90 秒未満、80 秒未満、あるいは 60 秒未満の崩壊時間を有し、そして該崩壊時間が、欧州薬局方第 V I 版、試験法 2 . 9 . 1 に従い、薬学的崩壊試験器型 Z T 7 3 を用いて、1 平方センチメートルの表面積及び 350 mg の重量を有する 6 つの錠剤を、20 k N の圧縮力で分析し、そして平均値を算出したことによって測定されたものであり、

その際、該イソマルトが、50 % w / w 未満の量で存在することを特徴とする、上記の錠剤。

【請求項 2】

少なくとも 15 % w / w イソマルトを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

少なくとも 20 % w / w イソマルトを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 4】

前記崩壊剤が、0 . 5 ~ 20 % w / w の量で存在することを特徴とする、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 5】

前記崩壊剤が、1 ~ 15 % w / w の量で存在することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の錠剤。

## 【請求項 6】

前記崩壊剤が、 $2 \sim 10\% w/w$ の量で存在することを特徴とする、請求項 1～4 のいずれか一つに記載の錠剤。

## 【請求項 7】

前記錠剤が、 $15\text{ kN}$ において少なくとも $2.5\text{ N/mm}^2$ の引張り強度を有し、その際、 $\text{N/mm}^2$ として表される該引張り強度 ( $T_s$ ) は次のように計算されることを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか一つに記載の錠剤。

$$T_s = 2H / \pi D$$

式中、 $H$ は錠剤の硬度であり、 $T$ は錠剤の厚さであり、そして $D$ は錠剤の径であり、そしてその際、該硬度は、欧州薬局方第VI版、試験法2.9.8に従い、薬学的硬度試験器型Multicheck Vを用いて測定されたものである。

10

## 【請求項 8】

少なくとも $2.7\text{ N/mm}^2$ の引張り強度を有することを特徴とする、請求項 7 に記載の錠剤。

## 【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれか一つに記載の口腔内崩壊性錠剤の製造方法であって、粒状物を製造するための造粒工程、及びそれに続く、該粒状物の打錠を特徴とする、上記の方法。

## 【請求項 10】

前記崩壊剤が該造粒工程の前及び／又は後に添加されることを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

20

## 【請求項 11】

活性成分が、該造粒工程の前及び／又は後に添加されることを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

医薬として使用される錠剤を除く、飼料中、化粧品用途、パーソナルケア用途、洗浄剤用途及び農作用途における、請求項 1～8 のいずれか一つに記載の錠剤の使用。

## 【請求項 13】

医薬及び栄養補助食品としての使用のための、請求項 1～8 のいずれか一つに記載の錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、エリトリトール、イソマルト及び崩壊剤の口腔内崩壊性錠剤の製造に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

錠剤及びカプセルは、摂取する際、かつ高齢者、幼児、及び嚥下が困難な人々が十分に受け付けない場合に水が必要であるという欠点を有する。嚥下障害（嚥下困難）は、全ての年齢群に共通しており、そして特に、入院患者である小児の群、老人の群、及び吐き気、嘔吐、及び乗り物酔いの合併症を有する患者に共通する。この十年の間、どこへでも携行できる、来るべき時代の医薬製品及び薬物が必要とされている。適切な種類の調合物は、口腔内崩壊型の形態、又は速溶性の形態で存在しており、水無しで、口腔内でほんの数秒間で溶解、又は溶融又は崩壊するという特徴を有する。これらの調合物は、口腔内に入れると素早く崩壊可能であるか、又は溶解可能であるため、高齢者の人々、幼児、及び嚥下が困難な人々に適している。

40

## 【0003】

国際公開第2010/001063号パンフレット（特許文献1）は、マンニトール及び粒状でんぷんの共凝集物の形態にある口腔内崩壊性マンニトールを開示している。

## 【0004】

国際公開第2010/025796号パンフレット（特許文献2）は、 $0.25\text{ m}^2 /$

50

gより大きい比表面積を有するエリトリトール、及び予ゼラチン化でんぷん、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロース、マルトース、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、イソマルト、及びそれらの混合物からなる群から選択される結合剤を含むチュアブル錠を開示している。硬度及び砕けやすさは、チュアブル錠の非常に重要な特性である。

【0005】

国際公開第2010/054845号パンフレット(特許文献3)は、少なくとも50%炭酸カルシウムを含む、炭酸カルシウム錠を開示している。実施例において、イソマルト及びソルビトールが、糖アルコールを結合するものとして選択されることが、ソルビトールの量が、不十分な分解プロフィールの結果を招く、重要事項であることが判明していることが示されている。

10

【0006】

欧州特許第0922464号明細書(特許文献4)は、エリトリトールをベースとする急速崩壊性の圧縮成形材料の製造方法に関する。錠剤は、圧縮成形によって得られる。そのようにして得られる急速崩壊性の圧縮成形材料は、口腔内又は水中に入れられた際に優れた崩壊特性及び溶解特性を具える。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2010/001063号パンフレット

20

【特許文献2】国際公開第2010/025796号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2010/054845号パンフレット

【特許文献4】欧州特許第0922464号明細書

【特許文献5】国際公開第2009/016133号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

口腔内崩壊性錠剤における、エリトリトール及びイソマルトを用いることについての更なる関心が持たれている。

【課題を解決するための手段】

30

【0009】

本発明は、崩壊剤、エリトリトール及び少なくとも10%w/wイソマルト、好ましくは少なくとも15%w/w、より好ましくは少なくとも20%w/w含む、口腔内崩壊性錠剤に関し、そしてこれらの錠剤は、20kNの圧縮力で製造された、1平方センチメートルの表面、及び350mgの重量を有する錠剤について、100秒未満、90秒未満、好ましくは80秒未満、より好ましくは60秒未満の崩壊時間を有する。

【0010】

更に、本発明による口腔内崩壊性錠剤の製造方法が説明される。

【0011】

本発明は、薬物として使用するための錠剤、及び飼料、化粧品用途、パーソナルケア用途、洗浄剤用途、栄養補助食品及び農作用途における該口腔内崩壊性錠剤の使用に関する。

40

【0012】

最後に、本発明は、崩壊剤、エリトリトール及び10%w/w~50%w/wイソマルトの粒状物に関する。

【0013】

本発明は、崩壊剤、エリトリトール及び少なくとも10%w/wイソマルト、好ましくは少なくとも15%w/w、より好ましくは少なくとも20%w/w、特に好ましくは50%w/wイソマルトを含む、口腔内崩壊性錠剤に関し、そしてこれらの錠剤は、20kNの圧縮力で製造された、1平方センチメートルの表面、及び350mgの重量を有する

50

錠剤について、100秒未満、90秒未満、好ましくは80秒未満、より好ましくは60秒未満の崩壊時間を有する。

【0014】

崩壊時間は、欧州薬局方第VI版、試験法2.9.1に従い、薬事的崩壊性試験器型ZT73を用いて測定され、その際、同じ圧縮力で製造された6つの錠剤が分析され、そして平均値が計算された。

【0015】

好ましくは、イソマルトは、50% w/w未満の量で存在させる。

【0016】

経口的に崩壊する錠剤(=口腔内崩壊性錠剤)は、口の中で唾液と接触して、通常、わずか数秒間で嚥下の容易な懸濁物を形成する、固形の投与形態であり、これは、水と一緒に摂取する必要がないか、あるいはかみ砕く必要がない。口腔内崩壊性錠剤の別の定義は、急速崩壊性錠剤、急速分散性錠剤、口腔溶解性錠剤、高速崩壊性錠剤、高速溶解性錠剤、高速溶融性錠剤(rapimelts)、又は急速溶解性錠剤である。

【0017】

したがって、口腔内崩壊性錠剤とは、急速に崩壊し、そしてそれら自体は、20kNの圧縮力で製造された、1平方センチメートルの表面、及び350mgの重量を有する錠剤の場合に、100秒未満の崩壊時間を有することを意味する、特別な種類の錠剤である。より長い崩壊時間は、口腔内錠剤には不適切である。同じ寸法形状を有し、そして同様(20kN)の圧縮力条件下で製造された、例えば、150秒を超える長い崩壊時間を有する錠剤は、口腔内崩壊性錠剤としては適切でない。

【0018】

ここで使用される“錠剤”という語は、いずれの形態、形状の及びいずれの物理的、化学的又は感覚的特性の錠剤、及び口腔内分散投与のための錠剤を含む。本発明の口腔内分散性錠剤は、迅速に分解し、そして嚥下される前に、その活性成分、風味、芳香などを口の中に放出する錠剤である。口腔内分散性錠剤の投与形態は、ビル、錠剤、ガム(gum)、及び最近では口腔内分散性スクエア錠(square)であることができる。

【0019】

超崩壊剤はまた崩壊剤とも呼ばれており、そして本発明の理解を容易するために、崩壊剤自体について、及びいわゆる超崩壊剤も同様に崩壊剤という術語を用いている。

【0020】

崩壊剤の目的は、投与後の錠剤の崩壊を容易にすることである。崩壊効率、力当量(force-equivalent)の概念(膨張力の発現及び吸水量の組合せ測定)に基づいている。力当量は、崩壊剤が、吸収された水を膨張(又は崩壊)力に変える能力を表す。崩壊剤は、急速に唾液を錠剤中に逃して、その体積を膨張させて、口の中で迅速に崩壊するのに必要な静水圧を生じさせなければならない。

【0021】

崩壊剤(超崩壊剤)の適当な例はアルギン酸カルシウム、アルギン酸ナトリウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微晶質セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムクロスカルメロース(内部的に架橋されたナトリウムカルボキシメチルセルロース)、キトサン、コロイダル二酸化ケイ素、ポビドン(ポリビニルピロリドン)、クロスポビドン、グアガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、それらの二種又はより多くの混合物等である。

【0022】

エリトリトールは周知であり、微生物による方法又は発酵、化学的方法、好ましくは、単なる炭水化物の水素添加以外の化学的方法によって得られるテトリトールである。最も好ましくは、エリトリトールの製造に発酵が使用されることである。いずれの等級のエリトリトールも適しており、そして制限されることなく、エリトリトールの適切な源は、国際公開第2009/016133号パンフレット(特許文献5)に記載されるように製

10

20

30

40

50

造される微粉化エリトリトールであるか、又は微細等級のエリトリトール、又は好ましくはタービン粉碎された (turbomilled) エリトリトール等である。異なる等級の混合物も同様に適用可能である。

【0023】

イソマルトは、6 - グルコピラノシル - ソルビトール (6 - GPS) 及び 1 - グルコピラノシル - マンニトール (1 - GPM) のほぼ等モルの混合物のことであると理解されており、そしてその重量%は、43 ~ 57% の 6 - GPS ~ 57% ~ 43% の 1 - GPM の間で可変である。両方の成分のその他の比率は、6 - グルコピラノシル - ソルビトール、及び 1 - グルコピラノシル - マンニトールを含む混合物の定義下にある。これらの混合物は、成分の一種が 1 - GPM 又は 6 - GPS、又はその他の異性体にせよ、一種で濃度を高めることができ、1 - グリコピラノシル - ソルビトール (1 - GPS) も同様に存在し得る。6 - グルコピラノシル - ソルビトール、及び / 又は 1 - グルコピラノシル - マンニトール、並びに、イソマルトを含有する混合物は、マンニトール、ソルビトール、水素化された又は水素化されていないオリゴ糖並びに任意にブドウ糖、フルクトース及び / 又はショ糖、トレハロース、イソマルツロース又はイソマルトースのようなその他の物質を少量更に含むことができる。好ましくは、6 - グルコピラノシル - ソルビトール (6 - GPS) と、1 - グルコピラノシル - マンニトール (1 - GPM) とのほぼ等モル混合物を含有するイソマルトが使用される。イソマルトは、少なくとも 10% w/w、好ましくは少なくとも 15% w/w、より好ましくは少なくとも 20% w/w の量で、かつ好ましくは 50% w/w 未満の量で存在させる。

【0024】

更に、口腔内崩壊性錠剤は、崩壊剤を 0.5 ~ 20% w/w、好ましくは 1 ~ 15% w/w、より好ましくは 2 ~ 10% w/w の量で含んでいる。崩壊剤の実際の含有量は、使用される特定の種類の種類に依存し、また、本発明の口腔内崩壊性錠剤の製造方法において添加される時点にも依存する。例えば、ナトリウムクロスカルメロースは、0.5 ~ 5% w/w の量で使用されるのに対し、デンプングリコール酸ナトリウムは 1 ~ 20% w/w の量で使用され、カルシウムカルボキシメチルセルロースは通常 1 ~ 15% w/w の量で適用され、アルギン酸ナトリウムは、2.5 ~ 10% w/w の量で、そして微晶質セルロースは 5 ~ 15% w/w の量で使用される。

【0025】

錠剤自体は、更に、引張り強度、吸湿性、錠剤の多孔率、湿潤時間、崩壊時間等に関する特定の特性を有することを特徴とする。好ましくは、これらの錠剤は、少なくとも 1 cm<sup>2</sup> の表面及び 350 mg の重量を有する。

【0026】

これらの錠剤の引張り強度は、圧縮力の関数で表すことができる。15 kN において、少なくとも 2.2 N/mm<sup>2</sup>、好ましくは、少なくとも 2.4 N/mm<sup>2</sup>、より好ましくは少なくとも 2.5 N/mm<sup>2</sup>、最も好ましくは少なくとも 2.7 N/mm<sup>2</sup> の引張り強度が得られ、その際、N/mm<sup>2</sup> で表される該引張り強度 (Ts) は、次のように計算される。

$$Ts = 2H / TD$$

【0027】

式中、H は錠剤の硬度であり、T は錠剤の厚さであり、そして D は錠剤の径であり、そしてその際、該硬度は、欧州薬局方第 VI 版、試験法 2.9.8 に従い、薬学的硬度試験器型 Multicheck V を用いて測定されたものである。

【0028】

本発明からの崩壊剤を含有する錠剤は、崩壊剤を含まない対応する錠剤 (同じポリオール組成) よりも低い引張り強度を有する。通常、より短い崩壊時間は、より低い引張り強度に対応する。錠剤はそれほど密化されない場合、流体を錠剤にするのはより容易であり、そして錠剤の崩壊が引き起こされ、そしてそのように良好な口腔内崩壊性錠剤が得られる。

## 【 0 0 2 9 】

ところが、通常、錠剤は、それらの砕けやすさ（＝輸送中の割れるのを及び粉々に砕けるのを回避するための圧縮された錠剤の能力）によって特徴付けることができ、このパラメーターは、口腔内崩壊性錠剤の評価にはあまり適していない。欧州薬局方第ⅤⅠ版には、まだ、口腔内崩壊性錠剤の砕けやすさに関する制限が設けられていない。本発明の錠剤は、（欧州薬局方第ⅤⅠ版、試験法 2 . 9 . 7 により測定された）少なくとも 1 0 %、1 5 % を超えるほどの砕けやすさの値を容易に有するであろう。

## 【 0 0 3 0 】

更に、本発明は、本発明の口腔内錠剤の製造方法にも関し、該方法は、粒状物を製造するための造粒工程、及びその後該粒状物を打錠することを特徴とする。

10

## 【 0 0 3 1 】

造粒方法は、二つの基本的な種類、すなわち、方法において液体を使用する湿式法と、液体を使用しない乾式法とに分けることができる。湿式造粒は最も頻繁に使用されており、異なる工程、すなわち、活性成分の乾燥一次粉末粒子及び賦形剤を、造粒流体の存在下で、低せん断ミキサー又は高せん断ミキサー、又は流動床を用いて攪拌により凝集（造粒）する工程、湿式ふるいにかける（湿式スクリーニング）、より大きな塊を除去する工程、造粒された製品を乾燥する工程、そしてその乾燥された造粒された製品を粉碎又はふるいにかけて（スクリーニング）、所望の粒度分布を有する造粒された製品を得る工程、を含む。得られた造粒された製品は、引き続いて打錠することができる。

## 【 0 0 3 2 】

20

イソマルトは結合剤として作用し、そして乾燥形態又は液形態で添加することができる。好ましい結合剤は、6 - グルコピラノシル - ソルビトール（6 - G P S）と、1 - グルコピラノシル - マンニトール（1 - G P M）とのほぼ等モル混合物を含有するイソマルトである。液体イソマルトは、1 - グルコピラノシル - ソルビトール（1 - G P S）を、乾燥物質に基づいて少なくとも 2 % の量で更に含む。

## 【 0 0 3 3 】

方法は、崩壊剤が造粒工程の前及び／又は後に添加されることによって特徴付けられる。

## 【 0 0 3 4 】

造粒工程の前に崩壊剤を添加する際、崩壊剤の量及び添加は、造粒物が製造中に崩壊しないように適合させる。あるいはまた、崩壊剤は造粒工程の後に添加される。崩壊剤の量は、方法の条件による影響をほとんど受けることがなく、それは錠剤の特性に異なる影響を与え得るであろう。最後に、崩壊剤は、造粒工程の前及び後に添加することができる。

30

## 【 0 0 3 5 】

方法は、以下の工程を含む：

- a ) 乾燥形態又は液形態のエリトリトール、イソマルトを取る工程、
- b ) 任意に、水を添加する工程、
- c ) 任意に、崩壊剤
- d ) 造粒する工程、
- e ) 任意に、造粒生成物を湿式ふるいにかける工程、
- f ) 造粒された生成物を乾燥する工程、
- g ) 任意に、造粒した生成物をふるいにかける工程、
- h ) 滑剤及び崩壊剤を混合する工程、及び
- i ) 5 ~ 2 0 k N の圧縮力で打錠する工程。

40

## 【 0 0 3 6 】

工程 c ) 又は工程 h ) において、崩壊剤が任意に添加されるという事実は、造粒工程の前及び／又は後に任意に添加されるという選択肢に戻って参照される。結合剤、イソマルトは、乾燥形態又は液形態で添加することができる。イソマルトが乾燥形態で添加される場合、水がさらに添加される。エリトリトール及びイソマルトの全乾燥物質に基づいて、水は、2 % ~ 1 0 %、好ましくは 3 % ~ 8 % の量で、最も好ましくは約 5 % ~ 6 % の量で

50

添加される。

【0037】

混合物の体積平均径及び含水量に依存して、造粒物はふるいにかけられるか又は乾燥される。

【0038】

本発明の方法の工程d)において形成された造粒物は、任意に、所定寸法のふるいを通過させる。好ましくは、このふるいかけにスクリーニング機械が適用される。同時に、又はその後、生成物は乾燥される。

【0039】

いずれの乾燥機の種類でも造粒物を乾燥させるのに適用できるが、好ましくは、この目的には流動床が適用される。十分に乾燥した生成物は、典型的な造粒機で造粒される。

10

【0040】

本発明はさらに、崩壊剤、エリトリトール及び10%w/w～50%w/wイソマルトの造粒物を記載し、好ましくは、該崩壊剤が0.5～5%w/w、好ましくは1～2%w/wの量で存在する。

【0041】

造粒物は、飼料、薬剤用途、化粧料、洗浄剤、肥料、農業製品及び栄養補助食品中で使用することができる。実際には、それらに制限されることなく、本発明の圧縮可能な組成物は、栄養補助食品、動物飼料、動物医薬、入浴剤と共に、農薬製品、肥料と共に、植物性顆粒剤(plant granules)と共に、植物種子又は種子穀粒と共に、及びヒト及び/又は動物によって摂取されるその他の製品のいずれか、又は本発明の圧縮製品の改善された特性の貢献を受け得るその他の製品のいずれか中で使用することができる。本発明の造粒物は、酵素又は微生物、洗浄剤タブレット、ビタミン類、調味料、香水、酸、イソマルトとは異なる甘味料、又は医薬用途又は非医薬用途での様々な活性成分をベースとする添加剤のための担体として使用することができる。最終的には添加剤の混合物が適用できる。

20

【0042】

本方法の工程d)で得られた造粒された生成物は、更に適当な滑剤及び任意に崩壊剤と共に混ぜ合わされ、そして打錠機で打錠される。崩壊剤の添加時点に依存して、造粒生成物は、崩壊剤を含み、そして打錠前に更なる崩壊剤が添加されないか、又は造粒物は、まだ崩壊剤を含んでなく、そして打錠前に崩壊剤が添加される。最後に、造粒物は崩壊剤を含み、そして更なる崩壊剤が打錠前に添加される。

30

【0043】

錠剤形態の滑剤として、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、ショ糖脂肪酸エステル及び/又はタルク等を必要に応じて添加することができる。更に、ラウリル硫酸ナトリウム、プロピレングリコール、ドデカンスルホン酸ナトリウム、オレインナトリウムスルホン酸塩、及びステアリン酸塩及びタルクと混合されたラウリン酸ナトリウム、フマル酸ナトリウムステアリル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤を必要に応じて添加することができる。好ましくは、ステアリン酸マグネシウムが使用される。

40

【0044】

最後に、本発明は、薬物としての使用、及び飼料、化粧料用途、パーソナルケア用途、洗浄剤用途、栄養補助食品及び農作用途における錠剤の使用に関する。

【0045】

錠剤が製薬用途のために製造される場合、薬物のような活性成分が添加され、そして、必要であれば、賦形剤及び/又は滑剤が添加される。

【0046】

本発明によって製造された錠剤は、崩壊剤、50%w/w～90%w/wエリトリトール及び10%w/w～50%w/wイソマルトの造粒物をベースとしており、そして好ましくは、該崩壊剤は、0.5～5%w/w、好ましくは1～2%w/wの量で存在させる

50

。

## 【実施例】

## 【0047】

本発明を、一連の非制限的例の形態で以下に示す。

## 【0048】

## 造粒物及び錠剤の特性の評価方法

造粒物を、それらの体積平均径（サイズ分布）によって特徴付けた。

次の測定方法を採用した。

## 【0049】

## サイズ分布

10

サイズ分布は、欧州薬局方第V I版、試験法2 . 9 . 3 1に従い、レーザー光粒度測定装置、タイプH e l o s K F - R o d o s T 4 . 1 ( S y m p a t e c G m b H (ドイツ国))を用いて測定した。粒度は、レーザー光回折によって分析した。

## 【0050】

錠剤は、それらの硬及び崩壊時間によって特徴付けられた。それぞれの圧縮力に対して、10個の錠剤を硬度について分析し、そして崩壊時間について6個の錠剤を分析し、そして平均値を算出した。以下の測定方法を採用した。

## 【0051】

## 硬度

硬度、すなわち、径方向での破砕強度は、欧州薬局方第V I版試験法2 . 9 . 8のタブレットの破砕に対する抵抗性に従い、従来の医薬用硬度試験器（硬度試験器モデルM u l t i c h e c k V ( E r w e k a G m b H (ドイツ国))から入手可能)を用いて測定した。異なるサイズの錠剤にわたる値を比較するために、破壊強度を、破壊の面積について標準化した。標準値は、 $N/mm^2$ で表され、ここでは引張り強度(T s)と称し、そして次のように算出される。

20

$$T s = 2 H / T D$$

## 【0052】

式中、Hは錠剤の硬度、Tは厚さ、そしてDは径である。それぞれの圧縮力について、10個の錠剤を硬度(H)、厚さ(T)及び径(D)に関して分析した。

## 【0053】

30

## 崩壊時間

欧州薬局方第V I版、試験法2 . 9 . 1、錠剤及びカプセルの崩壊に従い、従来の薬学的崩壊試験器（崩壊試験器型Z T 7 3、E r w e k a G m b H (ドイツ国))から入手可能)を用いて、崩壊時間、すなわち、錠剤が液媒体中で崩壊するのに要する時間を測定した。

## 【0054】

## 実施例1

粗大なエリトリール製品(C a r g i l l Z e r o s e T M 1 6 9 5 7)を、B a u e r m e i s t e r t u r b o m i l l U T Lで、1mmふるいで粉砕し、そして25  $\mu m$ の体積平均径を有する粉末が得られた。その体積平均径は、レーザー回折により測定された。

40

## 【0055】

400gの粉砕されたエリトリール粉末を、高せん断ミキサー(P r o - C - e p t - M i - P r o、チョッパー：3000rpm及びインペラ：1200rpm)で、100gイソマルト(C a r g i l l C \* I s o M a l t i d e x T M)と10秒間乾式混合した。

## 【0056】

30mlの水を、5ml/分で滴下して添加した。その液体の添加後、混合物の混合を60秒間継続した。

## 【0057】

50



造粒された粉末は、手動で2 mmふるいにより湿式ふるいにかけた。

【0058】

湿式ふるいにかけられた粒状物は、流動床 (Aeromatic - Fielder GEA - Strea - 1) 中で30分間、60 の温度で乾燥させた。

【0059】

乾燥させた粒状物は、造粒機 (Erweka (FGS + AR400E)) 中で、0.3 15 mmのふるいにより5 ~ 10分間、1分当たり100回転により選別した (screened)。

【0060】

#### 実施例 2 A - 比較例

10

実施例 1 で得られた造粒された生成物を、その次に、Pharmatech 機器中、28 rpmで、1%のステアリン酸マグネシウムと混ぜ合わせた。

【0061】

造粒された生成物を、打錠機 (Korsch - PH100) で、5 kN ~ 20 kNで可変の圧縮力で打錠した。

【0062】

錠剤は、1 cm<sup>2</sup>の表面を有し、錠剤の径は11.3 mm、そして重量は350 mgであった。

【0063】

#### 実施例 2 B

20

実施例 1 で得られた造粒された生成物を、その次に2% Ac-di-sol (崩壊剤) 及び1%のステアリン酸マグネシウムと、Pharmatech 装置中で28 rpmで (乾燥) 混合した。

【0064】

造粒された生成物を、打錠機 (Korsch - PH100) で、5 kN ~ 20 kNで可変の圧縮力で打錠した。

【0065】

錠剤は、1 cm<sup>2</sup>の表面を有し、錠剤の径は11.3 mm、そして重量は350 mgであった。

【0066】

30

#### 実施例 3 - 比較例 - 国際公開第 2010 / 025796 号パンフレット (特許文献 2) に従う

粗大なエリトリトール製品 (Cargill C\*PharmEridex 16956) を、Bauermeister turbo mill UTL 中で1 mmふるいにより粉砕し、30 µmの体積平均径を有する粉末を得た。体積平均径は、レーザー回折で測定した。エリトリトールは、0.40 m<sup>2</sup> / gの比表面積を有していた。

【0067】

500 gの粉砕されたエリトリトール粉末を、高せん断ミキサー (Pro - C - ept - Mi - Pro, チョッパー: 3000 rpm及びインペラ: 1200 rpm) 中で60秒間乾燥混合した。

40

【0068】

79.17 gの液体ソルビトール (70%乾燥物質で) (Cargill C\*PharmSorbindex NC 16205) を9.5 g / 秒で滴下により添加した。その液体ソルビトールの添加後、混合物の混合を60秒間継続した。

【0069】

造粒された粉末を、2 mmふるいにより手動で湿式ふるいにかけた。

【0070】

湿式ふるいにかけた造粒物を、流動床 (Aeromatic - Fielder GEA - Strea - 1) 中で30分間、70 の温度で乾燥させた。

【0071】

50

乾燥させた造粒物を、造粒機（E r w e k a（F G S + A R 4 0 0 E）で 0 . 5 0 0 m のふるいにより、5 ～ 1 0 分間、1 分当たり 1 0 0 回転でふるいにかけた。

【 0 0 7 2 】

乾燥ふるいにかけた造粒物を、その後 2 % A c - d i - s o l（崩壊剤）及び 3 % のステアリン酸マグネシウムと、P h a r m a t e c h 装置において 2 8 r p m で混合した。

【 0 0 7 3 】

実施例 2 A 及び 2 B、及び実施例 3 からそのようにして得られた錠剤及び造粒された生成物を以下のように分析した。

【 0 0 7 4 】

【表 1】

崩壊時間

圧縮力 (k N)	実施例 2 A からの生成物 (秒)	実施例 2 B からの生成物 (秒)	3 からの生成物
1 5	1 2 7	7 1	1 8 8
2 0	1 4 3	9 5	1 8 2

10

【 0 0 7 5 】

崩壊剤を添加することにより、本発明の錠剤及び 2 0 k N の圧縮力で製造された錠剤の崩壊時間は 1 0 0 秒未満である。

【 0 0 7 6 】

実施例 3（比較例）によって製造された、エリトリトール及びソルビトールを含む、国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 5 7 9 6 号パンフレット（特許文献 2）に従って製造された錠剤は、1 0 0 秒未満の崩壊時間を有さず、そのため、口腔内崩壊目的には適さない。

【 0 0 7 7 】

【表 2】

引張り強度

圧縮力 (k N)	実施例 2 A からの生成物 (N/mm <sup>2</sup> )	実施例 2 B からの生成物 (N/mm <sup>2</sup> )
1 5	2 . 7 4	2 . 2 0
2 0	3 . 0 3	2 . 9 9

20

30

【 0 0 7 8 】

崩壊剤を含有する本発明の錠剤は、崩壊剤を含まない錠剤よりも低い引張り強度を有する。より低い引張り強度は、より短い崩壊時間に対応する。錠剤はそれほど圧縮されていないため、流動物を錠剤にし、そして該錠剤に崩壊性を導入することは容易である。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ボグーマンス・カテリーネ・パトリシア・エル  
ベルギー国、1 8 5 2 ベイゲム、ベイゲムセステーンヴェーク、2 6 3  
(72)発明者 メーウス・リースベト・マリア・フェルナンデ  
ベルギー国、3 0 7 8 エヴァーベルク、モーレンストラート、5

審査官 澤田 浩平

- (56)参考文献 特開平10 - 1 8 2 4 3 6 ( J P , A )  
国際公開第9 8 / 0 0 2 1 8 5 ( W O , A 1 )  
特開2 0 0 8 - 0 3 7 8 5 3 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0 ,  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0