

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5996633号  
(P5996633)

(45) 発行日 平成28年9月21日(2016.9.21)

(24) 登録日 平成28年9月2日(2016.9.2)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 13 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-507973 (P2014-507973)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月27日(2013.3.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/059083  
 (87) 国際公開番号 W02013/146917  
 (87) 国際公開日 平成25年10月3日(2013.10.3)  
 審査請求日 平成27年9月17日(2015.9.17)  
 (31) 優先権主張番号 特願2012-75832 (P2012-75832)  
 (32) 優先日 平成24年3月29日(2012.3.29)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2012-206895 (P2012-206895)  
 (32) 優先日 平成24年9月20日(2012.9.20)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2012-206896 (P2012-206896)  
 (32) 優先日 平成24年9月20日(2012.9.20)  
 (33) 優先権主張国 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  
 (73) 特許権者 591122381  
 ニチリン化学工業株式会社  
 兵庫県伊丹市千僧4丁目320番地  
 (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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸型カルボキシメチルセルロースを含む崩壊性粒子組成物の製造方法、並びに、該組成物及び該組成物を含む口腔内崩壊錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

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、及び、賦形剤の三成分を含む崩壊性粒子組成物の製造方法であって、該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、及び、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含むことを特徴とする、前記製造方法。

【請求項2】

更に、第四成分として結晶セルロースを含む請求項1記載の崩壊性粒子組成物の製造方法であって、該四成分の中の任意の二もしくは三成分を用いる第一湿式造粒工程、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と該四成分の中の第一湿式造粒工程で使用しなかった残りの一もしくは二成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含むことを特徴とする、前記製造方法。

【請求項3】

更に、第四成分として結晶セルロースを含む請求項1記載の崩壊性粒子組成物の製造方法であって、結晶セルロース以外の該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程、及び、第二湿式造粒工程で得られた造粒物に結晶セルロースを混合する第三工程を含むことを特徴とする、前記製造方法。

【請求項4】

四成分の中のいずれの成分も一つの造粒工程においてのみ用いられることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 5】

該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、及び、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分のみを用いる第二湿式造粒工程を含む、請求項 4 記載の崩壊性粒子組成物の製造方法。

【請求項 6】

第二の崩壊剤成分がクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル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、カルボキシメチルセルロースカルシウムから選択される 1 成分以上である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製造方法。

10

【請求項 7】

賦形剤が糖又は糖アルコールである、1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 8】

第一及び第二の湿式造粒工程が流動層造粒法で行われる、1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 9】

第一の崩壊剤成分又は第二の崩壊剤成分のいずれかと賦形剤とを用いて第一湿式造粒工程が行われる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 10】

湿式造粒工程に於いて、水または崩壊性粒子組成物の成分を 10 % 未満で溶解させた水溶液である噴霧液を用いる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製造方法。

20

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製造方法における第二湿式造粒工程又は第三工程の後、崩壊性粒子組成物と薬効成分を混合することを含む、口腔内崩壊錠剤の製造方法。

【請求項 12】

口腔内崩壊錠剤の硬度が 45 ~ 100 (N)、及び、水中崩壊時間が 10 ~ 30 (秒) である、請求項 11 記載の製造方法。

【請求項 13】

口腔内崩壊錠剤の硬度が 50 ~ 100 (N)、水中崩壊時間が 10 ~ 30 (秒)、及び、口腔内崩壊時間が 10 ~ 30 (秒) である、請求項 12 記載の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酸型カルボキシメチルセルロースを含み多段階の造粒プロセスで製造することが出来る崩壊性粒子組成物及びその製造方法、並びにその組成物を含む口腔内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形態として、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中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。

40

【0003】

また、錠剤の製造時においては、優れた成形性が求められる。ここでいう成形性とは、打錠圧縮力とこれに対し得られる錠剤硬度との関係のことである。高い打錠圧縮力が必要とされる製法は、打錠装置の性能上の制約、生産性の低下、錠剤に含まれるコーティング微粒子の機能低下などが問題となりうるため、錠剤を構成する粒子あるいは粒子組成物が優

50

れた成形性、すなわち同一の打錠圧縮力でより高い錠剤硬度が得られるか、あるいはより低い打錠圧縮力で同一の錠剤硬度を達成できるような性質を有することも重要である。

【0004】

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に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に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。

【0005】

更に、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。

10

【0006】

又、酸型カルボキシメチルセルロースは、別名、「カルメロース」と称されるセルロース誘導体であって、水を加えると膨潤するがほとんど粘稠性のない懸濁液となる性質を持ち、基剤、結合剤、賦形剤又は崩壊剤として、口腔内崩壊錠剤の成分として使用されている。

【0007】

又、結晶セルロースは繊維性植物から得られた $\beta$ -セルロースを酸で部分的に解重合して精製して得られる、白色の粉末状で水には溶けない物質である。味は無く、化学的に不活性であるために薬物と混合しても変化がなく、医薬品添加物、特に、錠剤を調剤する際の賦形剤、結合剤又は崩壊剤等の用途に使用される。更に、医薬品以外には、乳化安定剤等として化粧品及び乳製品等に使用される。

20

【0008】

例えば、特許文献1には、マンニトール、キシリトール、無機賦形剤、崩壊剤及びカルメロースを水の存在下で均質に分散させたのち乾燥してなる崩壊性粒子組成物が記載されている。かかる組成物の特徴はマンニトール粒子中にキシリトールが固体分散してなる複合粒子を形成し、無機賦形剤、崩壊剤及びカルメロースがその複合粒子中に分散していることである。該崩壊性粒子組成物は、これらの各成分を水性媒体に分散させた分散液を噴霧造粒するか、又は、マンニトール等の担体に噴霧することによって製造される。

【0009】

また、特許文献2には、有効成分および全体に対して10%(w/w)以上のカルボキシメチルセルロースを含有する口腔内崩壊錠が記載されている。該口腔内崩壊錠は各成分を混合した後に、打錠機で調製されている。

30

【0010】

更に、特許文献3には、薬効成分であるロラタジンを含有する口腔内崩壊錠の製造方法が記載されている。該製造方法は2段階の造粒工程を行うことであって、第1造粒工程ではロラタジンと結合剤、賦形剤、崩壊剤等の少なくとも1種の添加剤を造粒し、第2造粒工程では、第1造粒工程で得られた造粒物を、第1造粒工程と同様の結合剤、賦形剤、崩壊剤等の少なくとも1種の添加剤と共に更に造粒することを特徴とする。崩壊剤の一例としてカルメロースが挙げられている。

【0011】

40

更に、特許文献4には、口腔内崩壊錠剤の製造方法が記載されている。該製造方法は、賦形剤と薬物との混合物に、水溶性であるが親水性の崩壊成分の水懸濁液を噴霧し薬物を含む造粒物Aを得るステップと、賦形剤に同様な崩壊成分の水懸濁液を噴霧し薬物を含まない造粒物Bを得るステップ、及び、こうして得られた造粒物A及び造粒物Bを圧縮成形するステップを含む。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開パンフレットWO2011/019045

【特許文献2】特開2008-285434号公報

50

【特許文献3】特開2012-31138号公報

【特許文献4】特許第4551627号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明が解決しようとする課題は、酸型カルボキシメチルセルロースを崩壊剤成分として含む崩壊性粒子組成物であって、該組成物が添加された口腔内崩壊錠剤に優れた錠剤硬度と崩壊性を賦与することが出来、さらには、錠剤製造時において実用的でかつ比較的低い打錠圧縮力でも十分な錠剤硬度が得られる優れた成形性をも賦与する、該組成物及びその製造方法等を提供することである。

10

【0014】

又、従来の技術では、崩壊性粒子組成物および該組成物を含む口腔内崩壊剤を製造するときに、結晶セルロースを賦形剤として添加すると錠剤硬度は増大するが崩壊性は減少する(崩壊時間が長くなる)、という問題点が見られた。

【0015】

従って、本発明の更なる目的はこのような問題点を解決することであり、結晶セルロースを添加しても、崩壊性を維持しつつ(崩壊時間が短いまま)錠剤硬度を高めることのできる、崩壊性粒子組成物の製造方法及び該製造方法で得られる崩壊性粒子組成物、並びに、該組成物を含む口腔内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】

20

【0016】

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、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、その他の第二の崩壊剤成分、及び、賦形剤の三成分を含む崩壊性粒子組成物を製造する際に、該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程と、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含む方法で製造することによって、これら三成分を一緒に使用して一つの工程で造粒する方法と比べて、同じ成分からなる崩壊性粒子組成物であるにもかかわらず、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高度を賦与する崩壊性粒子組成物を製造することが出来ること、かつ錠剤製造時においては該組成物がより高い成形性を示すことを見出した。

30

【0017】

更に、こうして製造される崩壊性粒子組成物に、第四の成分として結晶セルロースを加えることによって、十分な崩壊性を維持しつつ、より高い錠剤硬度を有する崩壊性粒子組成物を製造することができ、又、この崩壊性粒子組成物と薬剤を混合して製造される口腔内崩壊錠剤に優れた錠剤硬度と崩壊性が賦与されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0018】

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]

40

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、及び、賦形剤の三成分を含む崩壊性粒子組成物の製造方法であって、該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、及び、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含むことを特徴とする、前記製造方法。

[態様2]

更に、第四成分として結晶セルロースを含む態様1記載の崩壊性粒子組成物の製造方法であって、該四成分の中の任意の二もしくは三成分を用いる第一湿式造粒工程、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と該四成分の中の第一湿式造粒工程で使用しなかった残りの一もしくは二成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含むことを特徴とする、前記製造方

50

法。

〔態様 3〕

更に、第四成分として結晶セルロースを含む態様 1 記載の崩壊性粒子組成物の製造方法であって、結晶セルロース以外の該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程、及び、第二湿式造粒工程で得られた造粒物に結晶セルロースを混合する第三工程を含むことを特徴とする、前記製造方法。

〔態様 4〕

四成分の中のいずれの成分も一つの造粒工程においてのみ用いられることを特徴とする、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

10

〔態様 5〕

該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、及び、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分のみを用いる第二湿式造粒工程を含む、態様 4 記載の崩壊性粒子組成物の製造方法。

〔態様 6〕第二の崩壊剤成分がクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル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、カルボキシメチルセルロースカルシウムから選択される 1 成分以上である、求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製造方法。

〔態様 7〕賦形剤が糖又は糖アルコールである、1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製造方法

20

〔態様 8〕第一及び第二の湿式造粒工程が流動層造粒法で行われる、1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製造方法。

〔態様 9〕第一の崩壊剤成分又は第二の崩壊剤成分のいずれかと賦形剤とを用いて第一湿式造粒工程が行われる、態様 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製造方法。

〔態様 10〕噴霧液が水または崩壊性粒子組成物の成分を 10 % 未満で溶解させた水溶液である、態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製造方法。

〔態様 11〕態様 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製造方法で得られた崩壊性粒子組成物

〔態様 12〕態様 11 に記載の崩壊性粒子組成物、及び、薬効成分を含む、口腔内崩壊錠剤。

30

〔態様 13〕硬度が 45 ~ 100 (N)、及び、水中崩壊時間が 10 ~ 30 (秒)である、態様 12 記載の口腔内崩壊錠剤。

〔態様 14〕硬度が 50 ~ 100 (N)、水中崩壊時間が 10 ~ 30 (秒)、及び、口腔内崩壊時間が 10 ~ 30 (秒)である、態様 13 記載の口腔内崩壊錠剤。

【発明の効果】

【0019】

本発明の酸型カルボキシメチルセルロースを崩壊剤成分として含む崩壊性粒子組成物を配合することによって、口腔内崩壊錠剤に求められる優れた錠剤硬度と崩壊性を賦与することが出来、かつ錠剤製造時には優れた成形性をもたらす。

【0020】

40

更に、結晶セルロースを崩壊性粒子組成物に配合することによって、口腔内崩壊錠剤に求められる、優れた錠剤硬度と崩壊性を賦与することが出来、かつ錠剤製造時には優れた成形性をもたらす。このような効果は従来技術からは予想外の顕著なものである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、(1) 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、及び、賦形剤の三成分を含む崩壊性粒子組成物の製造方法(本発明の第一の方法)であって、該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、及び、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含むことを特徴

50

とする、前記製造方法に係る。

【0022】

本発明は、更に、上記の三つの成分に加えて第四成分として結晶セルロースを含む崩壊性粒子組成物の製造方法に係る。該方法にあつては、以下の2つの態様をとることが出来る。

(2) 該四成分の中の任意の二もしくは三成分を用いる第一湿式造粒工程、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と該四成分の中の第一湿式造粒工程で使用しなかった残りの一もしくは二成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程を含むことを特徴とする、崩壊性粒子組成物の製造方法(本発明の第二の方法)；及び

(3) 結晶セルロース以外の該三成分の中の任意の二成分を用いる第一湿式造粒工程、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの一成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程、及び、第二湿式造粒工程で得られた造粒物に結晶セルロースを混合する第三工程を含むことを特徴とする、崩壊性粒子組成物の製造方法(本発明の第三の方法)。

【0023】

尚、上記四成分の中のいずれの成分も一つの造粒工程においてのみ用いても良い。例えば、第二湿式造粒工程において、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と第一湿式造粒工程で用いられなかった残りの成分のみを用いることが出来る。或いは、一つの成分を複数の造粒工程で用いることも出来る。例えば、結晶セルロース等の各成分を第一湿式造粒工程及び第二湿式造粒工程の両方の工程において使用することも可能である。

【0024】

錠剤等の崩壊機構としては、「Wicking」、「Swelling」、「Deformation」及び「Repulsion」の4つが提唱されている。この中で、Wickingとは錠剤中に含まれる崩壊剤などの成分を介して水分が浸透する結果、錠剤に含まれる各粒子間の結合力が弱まって進行する崩壊機構である。このようなWickingを促進する効果が高い崩壊剤の代表例として酸型カルボキシメチルセルロースが知られている。又、Swellingとは、崩壊剤に水が浸透する結果、崩壊剤自体が膨潤して進行する崩壊機構である。

【0025】

本発明の崩壊性粒子組成物に含まれる第一の崩壊剤成分である酸型カルボキシメチルセルロースは、カルメロースと称される物質であり、医薬品添加剤として使用されている。酸型カルボキシメチルセルロースと同様に、例えばカルボキシメチルセルロースのカルシウム塩及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの架橋物はいずれも水に不溶性であり錠剤等に崩壊剤として用いられる。一方、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩は水溶性であり結合剤等の目的で用いられる。尚、カルボキシメチルセルロースの塩がカルメロースと記載される場合もある。

【0026】

本発明の崩壊性粒子組成物の第二の崩壊剤成分としては、酸型カルボキシメチルセルロース以外の当業者に公知の任意の崩壊剤を用いることができる。しかしながら、上記に示したような異なる崩壊機構の複合的效果を得るために、Wicking以外の機構、例えば、Swellingを促進する効果に優れた崩壊剤を第二の崩壊剤成分として使用することが好ましい。このような崩壊剤の好適例としては、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、及び、スターチ等を挙げることが出来る。尚、クロスポビドンは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。

【0027】

この中でも、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル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、又はカルボキシメチルセルロースカルシウムから選択される一つ又は2つ以上の任意の組合わせが好ましい。

## 【0028】

本発明の崩壊性粒子組成物には、第三の成分として、当業者に賦形剤として公知の任意の化合物が含まれる。その代表例として、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、D-グルチトール(マルチトール)、キシリトール、トレハロース、ラクトース及びマルトース等の糖又は糖アルコール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、トレハロース、ソルビトール、及びD-グルチトール(マルチトール)を挙げることが出来る。賦形剤としては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。更に、本発明の第一湿式造粒工程及び第二湿式造粒工程の夫々において賦形剤が使用される場合に、それらは互いに同じ種類(同じ組み合わせ)又は別の種類(別の組み合わせ)であっても良い。

10

## 【0029】

本発明方法で製造される崩壊性粒子組成物は、更に、第四の成分として、当業者に公知の結晶セルロースが含むことが出来る。その代表例として、アビセル(FMCコーポレーション)、セオラス(旭化成ケミカルズ)、ピバプアー(レッテンマイヤー)等の市販品を挙げることができる。

## 【0030】

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、当業者に公知の各種の任意成分を、上記の三つ又は四つ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、流動化剤、無機賦形剤、甘味剤、香料及び、着色料等を挙げることが出来る。

20

## 【0031】

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薬効成分の種類及び用途、最終製品である口腔内崩壊錠剤の用途等に応じて、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、第一の崩壊剤成分は10~50重量%、第二の崩壊剤成分は1~20重量%、第四の成分である結晶セルロースは1~40重量%及び、賦形剤は30~89重量%の範囲である。

## 【0032】

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、例えば、50~150ミクロン、(2)水分:0.5~6重量%、例えば、0.5~3重量%。

30

## 【0033】

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、75mm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。尚、本願明細書中、「R」は曲率半径を意味する。  
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。

## 【0034】

本発明の各方法において、第一及び第二の造粒工程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、すなわち湿式造粒法で行われる。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。

40

## 【0035】

酸型カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤は親水性であるため、湿式造粒により、水の存在下にて攪拌などの物理的な力を加える操作を行うことによって、乾燥粉末時の凝集状態から、粒子がより分散した状態となる。水噴霧による分散化と乾燥を行う流動層造粒、噴霧乾燥、転動造粒、及び攪拌造粒などは、分散を最も容易に行うことができ、乾燥速度が速いので、これらの方法が好ましい。

## 【0036】

この中で、流動層造粒法は粉体を温風で吹き上げながら、水又は結合剤を含む水溶液等を

50

噴霧して行う造粒法であり、噴霧条件等の調節が容易であること等から、最も好ましい方法である。

【0037】

本発明の方法における第一湿式造粒工程において、結晶セルロース以外の該三つの成分の中のいずれの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。例えば、第一の崩壊剤成分又は第二の崩壊剤成分のいずれかと賦形剤とを用いて第一湿式造粒工程が行なうことが出来る。

【0038】

例えば、第一の方法における具体的な態様としては、(1)第一湿式造粒工程において、第一の崩壊剤成分(又は第二の崩壊剤成分)と賦形剤の二成分を用い、第二湿式造粒工程において第二の崩壊剤成分(又は第一の崩壊剤成分)を用いる方法(実施例1、3及び4);(2)第一湿式造粒工程において、第一の崩壊剤成分と第二の崩壊剤成分の二成分を用い、第二湿式造粒工程において賦形剤を用いる方法(実施例2);及び、(3)第一湿式造粒工程において、第一の崩壊剤成分(又は第二の崩壊剤成分)と賦形剤の二成分を用い、第二湿式造粒工程において第二の崩壊剤成分(又は第一の崩壊剤成分)と賦形剤の二成分を用いる方法(実施例5~7)等を挙げることができる。

【0039】

更に、本発明の第二の方法においては、結晶セルロースを第一湿式造粒工程又は第二湿式造粒工程の少なくともいずれかの工程においてその他の成分と混合して造粒物を製造する。例えば、第一の崩壊剤成分又は第二の崩壊剤成分のいずれかと、賦形剤、及び結晶セルロースとを用いて第一湿式造粒工程を行ない、更に第二湿式造粒工程においてもう一方の崩壊剤成分を添加することが出来る。或いは、第一の崩壊剤成分又は第二の崩壊剤成分のいずれかと賦形剤を用いて第一湿式造粒工程を行ない、更に第二湿式造粒工程において、結晶セルロースと及びもう一方の崩壊剤成分を添加することが出来る。

【0040】

又、本発明の第三の方法においても、第一湿式造粒工程において、結晶セルロース以外の該三つの成分の中のいずれの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。例えば、第一の崩壊剤成分又は第二の崩壊剤成分のいずれかと賦形剤とを用いて第一湿式造粒工程が行なうことが出来る。

【0041】

なお、本発明の崩壊性粒子組成物に適宜含まれ得る、上記の四つの成分以外の当業者に公知の各種の任意成分は、第一及び/又は第二湿式造粒工程で適宜添加することが出来る。或いは、第三工程以降の適当な造粒工程において、これら任意成分を添加混合することも可能である。

【0042】

更に、第一及び第二の各湿式造粒工程において、噴霧(スプレー)速度やエア供給気温度、排気温度、エア供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。

【0043】

流動層造粒法による第一湿式造粒工程及び第二湿式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、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、該崩壊性粒子組成物の成分を10%未満で溶解させた水溶液などが挙げられるが、特に水または該水溶液が好ましい。

【0044】

更に、本発明は、上記の本発明の製造方法で得られた崩壊性粒子組成物、並びに、該崩壊性粒子組成物及び薬効成分を含む口腔内崩壊錠剤にも係る。この口腔内崩壊錠剤は、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

10

20

30

40

50



とができる。尚、含まれる薬効成分及び助剤の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。

【0045】

既に記載したように、本発明の口腔内崩壊錠剤は優れた錠剤硬度と崩壊性を有するものである。好ましい値として、硬度が45～100(N)、好ましくは50～150(N)、より好ましくは70～150(N)、更に好ましくは80～150(N)、及び、水中崩壊時間が10～30(秒)、より好ましくは10～24(秒)、更に好ましくは、10～21(秒)及び、口腔内崩壊時間が10～30(秒)、より好ましくは、10～21(秒)であることを特徴とする。

10

【0046】

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。

【0047】

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。

【実施例】

【0048】

[硬度および崩壊性試験の評価]

20

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及び口腔内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から表6に示す。

【0049】

尚、これら物性値は以下の条件・方法で測定した。

硬度：木屋式硬度計(株式会社藤原製作所)を用いて、硬度(kgf)を測定し、以下の式に従って硬度を求めた。

硬度(N) = 測定硬度(kgf) × 9.8

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-4HF、富山産業株式会社)を用いて、水中崩壊時間を測定した

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。

30

【0050】

口腔内崩壊時間：錠剤1錠を口腔内に含み、力を加えないように舌と上顎で挟んだ状態を保って、錠剤が完全に崩壊するまでの時間を測定した。成人男女4名が3回ずつ実施し、その平均値を測定結果とした。

【0051】

本発明の第一の方法

【実施例1】

【0052】

第一湿式造粒工程として、マンニトール(D-マンニトール、メルク株式会社)375g、カルメロース(NS-300、五徳薬品株式会社)100gを流動層造粒機(LAB-1、株式会社パウレック)に投入し、精製水240gを24g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、クロスポビドン(ポリプラスドンINF-10、ISPジャパン)20gを添加し、精製水300gを8g/minにて噴霧することによって、造粒物(本発明の崩壊性粒子組成物)を得た。得られた造粒物99.5部に、ステアリン酸マグネシウム(和光純薬工業株式会社)0.5部を加え混合し、油圧式ハンドプレス(株式会社大阪ジャッキ製作所)を用い、打錠圧縮力6.6kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。(1)平均粒子径：70ミクロン、(2)水分：1.4重量%。

40

【実施例2】

50

## 【0053】

第一湿式造粒工程として、カルメロース（NS-300、五徳薬品株式会社）100g、クロスビドン（ポリプラスドンINF-10、ISPジャパン）20gを流動層造粒機（LAB-1、株式会社パウレック）に投入し、精製水240gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、マンニトール（D-マンニトール、メルク株式会社）375gを添加し、精製水300gを18g/minにて噴霧することによって、造粒物（本発明の崩壊性粒子組成物）を得た。得られた造粒物を用いて、実施例1と同様に打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：98ミクロン、（2）水分：0.94重量%。

10

## 【実施例3】

## 【0054】

第一湿式造粒工程として、マンニトール（D-マンニトール、メルク株式会社）375g、クロスビドン（ポリプラスドンINF-10、ISPジャパン）20gを流動層造粒機（LAB-1、株式会社パウレック）に投入し、精製水240gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、カルメロース（NS-300、五徳薬品株式会社）100gを添加し、精製水300gを24g/minにて噴霧することによって、造粒物（本発明の崩壊性粒子組成物）を得た。得られた造粒物を用いて、実施例1と同様に打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：73ミクロン、（2）水分：1.1重量%。

20

## 【0055】

## [比較例1]

マンニトール（D-マンニトール、メルク株式会社）375g、カルメロース（NS-300、五徳薬品株式会社）100g、クロスビドン（ポリプラスドンINF-10、ISPジャパン）20gを流動層造粒機（LAB-1、株式会社パウレック）に投入し、精製水240gを12g/minの速度で噴霧することによって、一つの造粒工程によって造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例1と同様に打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

## 【0056】

## [比較例2]

精製水240gを24g/minの速度で噴霧すること以外は、比較例1と同様の条件で造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例1と同様に打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

30

## 【実施例4】

## 【0057】

実施例1のD-マンニトール375gの代わりにD-マンニトール370gおよびエリスリトール5gとし、その他は実施例1と同様の条件で造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例1と同様に打錠した。直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。なお造粒物は以下の物性値を有していた。（1）粒子径：90ミクロン、（2）水分：1.3重量%。

40

## 【0058】

## [比較例A]

比較例1のD-マンニトール375gの代わりにD-マンニトール370gおよびエリスリトール5gとし、その他は比較例1と同様の条件で一つの造粒工程によって造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例1と同様に打錠した。直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

## 【実施例5】

## 【0059】

実施例1の第一湿式造粒工程におけるD-マンニトールの量を356gとし、更に第二湿式

50

造粒工程においてトレハロース 19 g 及びクロスポビドン 20 g を用いた以外は実施例 1 と同様の条件で造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 1 と同様に打錠した。直径 8.0 mm、R6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。なお造粒物は以下の物性値を有していた。(1) 粒子径：141 ミクロン、(2) 水分：2.1 重量%。

【0060】

[比較例 B]

比較例 1 の D-マンニトール 375 g の代わりに D-マンニトール 356 g およびトレハロース 19 g とし、その他は比較例 1 と同様の条件で一つの造粒工程によって造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 1 と同様に打錠した。直径 8.0 mm、R6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。

10

【実施例 6】

【0061】

実施例 1 の第一湿式造粒工程における D-マンニトールの量を 300 g とし、更に第二湿式造粒工程においてマルチトール 75 g 及びクロスポビドン 20 g を用いた以外は実施例 1 と同様に打錠した。直径 8.0 mm、R6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。なお造粒物は以下の物性値を有していた。(1) 粒子径：143 ミクロン、(2) 水分：1.6 %。

【0062】

[比較例 C]

比較例 1 の D-マンニトール 375 g の代わりに D-マンニトール 300 g およびマルチトール 75 g とし、その他は比較例 1 と同様の条件で一つの造粒工程によって造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 1 と同様に打錠した。直径 8.0 mm、R6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。

20

【実施例 7】

【0063】

実施例 1 の第一湿式造粒工程における D-マンニトールの量を 356 g とし、更に第二湿式造粒工程においてソルビトール 19 g 及びクロスポビドン 20 g を用いた以外は実施例 1 と同様の条件で造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 1 と同様に打錠した。直径 8.0 mm、R6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。なお造粒物は以下の物性値を有していた。(1) 粒子径：188 ミクロン、(2) 水分：1.9 %。

30

【0064】

[比較例 D]

比較例 1 の D-マンニトール 375 g の代わりに D-マンニトール 356 g およびソルビトール 19 g とし、その他は比較例 1 と同様の条件で一つの造粒工程によって造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 1 と同様に打錠した。直径 8.0 mm、R6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。

【0065】

【表 1】

崩壊性粒子組成物の製法	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2
打錠圧縮力(KN)	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6
硬度(N)	58	50	52	34	40
水中崩壊時間(秒)	15	13	13	21	17

40

【0066】

なお、実施例 1、実施例 2、実施例 3 の方法で得られた崩壊性粒子組成物を、打錠圧縮力 8.3 KN において、その他の条件は各実施例の記載と同様の方法で打錠した場合、得られた錠剤について、表 1 の場合と同様の方法によって硬度と水中崩壊時間を測定した結果は

50

、表 2 に示すとおりであった。

【 0 0 6 7 】

【表 2】

崩壊性粒子組成物の製法	実施例1	実施例2	実施例3
打錠圧縮力(KN)	8.3	8.3	8.3
硬度(N)	84	68	72
水中崩壊時間(秒)	17	12	16

10

【 0 0 6 8 】

更に、実施例 3 ~ 7 及びそれに対応する比較例 A ~ D の方法で得られた崩壊性粒子組成物を、打錠圧縮力 8 . 3 KN において、その他の条件は各実施例の記載と同様の方法で打錠した場合、得られた錠剤について、表 1 の場合と同様の方法によって硬度と水中崩壊時間を測定した結果は、表 3 に示すとおりであった。

【 0 0 6 9 】

【表 3】

		打錠圧縮力	
<b>賦形剤:マンニトール及び エリスリトール</b>		6.6kN	8.3kN
二段階造粒(実施例4)	硬度(N)	49	68
	水中崩壊時間(s)	15	17
一段階造粒(比較例A)	硬度(N)	30	46
	水中崩壊時間(s)	12	15

10

<b>賦形剤:マンニトール及び トレハロース</b>		打錠圧縮力 6.6kN	
二段階造粒(実施例5)	硬度(N)	64	
	水中崩壊時間(s)	23	
一段階造粒(比較例B)	硬度(N)	44	
	水中崩壊時間(s)	18	

20

		打錠圧縮力	
<b>賦形剤:マンニトール及び マルチトール</b>		6.0kN	8.0kN
二段階造粒(実施例6)	硬度(N)	50	63
	水中崩壊時間(s)	24	28
一段階造粒(比較例C)	硬度(N)	63	73
	水中崩壊時間(s)	115	>200

30

<b>賦形剤:マンニトール及び ソルビトール</b>		6.0kN		8.0kN	
二段階造粒(実施例7)	硬度(N)	46	56		
	水中崩壊時間(s)	19	23		
一段階造粒(比較例D)	硬度(N)	28	37		
	水中崩壊時間(s)	16	18		

## 【0070】

表1～表3に示された結果から、実施例1～7において、第一湿式造粒工程と第二湿式造粒工程を含む二段階の湿式造粒工程を含む本発明の方法で製造された造粒物(本発明の崩壊性粒子組成物)を用いて得られた錠剤は、第一湿式造粒工程において、第一の崩壊剤成分、第二の崩壊剤成分及び賦形剤の中のいずれの二種類の成分を用いるかに関らず、従来の各成分と一緒に使用して一つの工程で造粒する方法で製造された造粒物を用いて得られた錠剤と比較して、より優れた錠剤硬度と崩壊性を有しており、更に、より小さな打錠圧縮力で高い錠剤硬度が得られる優れた成形性を有していることが実証された。

40

## 【0071】

本発明の第二の方法

## 【実施例8】

## 【0072】

(崩壊性粒子組成物の製造)

50

第一湿式造粒工程として、マンニトール（D - マンニトール、メルク株式会社）280g、カルメロース（NS - 300、五徳薬品株式会社）75g、結晶セルロース（セオラスPH - 101、旭化成ケミカルズ）100gを流動層造粒機（LAB - 1、株式会社パウレック）に投入し、精製水240gを24g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、クロスポビドン（ポリプラスドンINF - 10、ISPジャパン）40gを添加し、精製水300gを10g/minにて噴霧することによって、造粒物（本発明の崩壊性粒子組成物）を得た。得られた造粒物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6.0kN、8.0kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：93ミクロン、（2）水分：2.3重量%。

10

## 【実施例9】

## 【0073】

（崩壊性粒子組成物の製造）

第一湿式造粒工程として、マンニトール（D - マンニトール、メルク株式会社）280g、カルメロース（NS - 300、五徳薬品株式会社）75gを流動層造粒機（LAB - 1、株式会社パウレック）に投入し、精製水227gを24g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、クロスポビドン（ポリプラスドンINF - 10、ISPジャパン）40g、結晶セルロース（セオラスPH - 101、旭化成ケミカルズ）100gを添加し、精製水300gを10g/minにて噴霧することによって、造粒物（本発明の崩壊性粒子組成物）を得た。得られた造粒物を用いて、実施例8と同様に打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：93ミクロン、（2）水分：1.8重量%。

20

## 【実施例10】

## 【0074】

（崩壊性粒子組成物の製造）

実施例8の第一湿式造粒工程におけるD - マンニトールの量を255g、結晶セルロースの量を125gとし、その他は実施例8と同様の条件で造粒を実施し、造粒物（本発明の崩壊性粒子組成物）を得た。得られた造粒物を用いて、実施例8と同様に打錠した。直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：87ミクロン、（2）水分：2.2重量%。

30

## 【実施例11】

## 【0075】

（崩壊性粒子組成物の製造）

実施例8の第一湿式造粒工程におけるD - マンニトールの量を270g、さらに第二湿式造粒工程においてクロスポビドンの量を50gとし、その他は実施例8と同様の条件で造粒を実施し、造粒物（本発明の崩壊性粒子組成物）を得た。得られた造粒物を用いて、実施例8と同様に打錠した。直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。（1）平均粒子径：100ミクロン、（2）水分：2.1重量%。

40

## 【実施例12】

## 【0076】

（崩壊性粒子組成物の製造）

第一湿式造粒工程として、マンニトール（D - マンニトール、メルク株式会社）280g、クロスポビドン（ポリプラスドンINF - 10、ISPジャパン）40gを流動層造粒機（LAB - 1、株式会社パウレック）に投入し、精製水179gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、カルメロース（NS - 300、五徳薬品株式会社）75g、結晶セルロース（セオラスPH - 101、

50

旭化成ケミカルズ) 100 g を添加し、精製水 300 g を 12 g/min にて噴霧することによって、造粒物(本発明の崩壊性粒子組成物)を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 8 と同様に打錠し、直径 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。(1) 平均粒子径: 81 ミクロン、(2) 水分: 2.5 重量%。

【実施例 13】

【0077】

(崩壊性粒子組成物の製造)

第一湿式造粒工程として、マンニトール(D-マンニトール、メルク株式会社) 140 g、結晶セルロース(セオラス PH-101、旭化成ケミカルズ) 100 g、クロスボ 10  
ピドン(ポリプラスドン INF-10、ISP ジャパン) 40 g を流動層造粒機(LAB-1、株式会社パウレック)に投入し、精製水 155 g を 12 g/min の速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、マンニトール(D-マンニトール、メルク株式会社) 140 g、カルメロース(NS-300、五徳薬品株式会社) 75 g を添加し、精製水 300 g を 12 g/min にて噴霧することによって、造粒物(本発明の崩壊性粒子組成物)を得た。得られた造粒物 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 6.0 kN、8.0 kN において打錠し、直径 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。尚、造粒物は以下の物性値を有していた。(1) 平均粒子径: 90 ミクロン、(2) 水分: 2.5 重量% 20

【0078】

[比較例 3]

マンニトール(D-マンニトール、メルク株式会社) 280 g、カルメロース(NS-300、五徳薬品株式会社) 75 g、結晶セルロース(セオラス PH-101、旭化成ケミカルズ) 100 g、クロスボ 30  
ピドン(ポリプラスドン INF-10、ISP ジャパン) 40 g を流動層造粒機(LAB-1、株式会社パウレック)に投入し、精製水 300 g を 12 g/min の速度で噴霧することによって、一つの造粒工程によって造粒物を得た。得られた造粒物を用いて、実施例 8 と同様に打錠し、直径 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg の錠剤を得た。 30

【0079】

【表 4】

錠剤	実施例8		実施例9		実施例10	実施例11
打錠圧縮力 (kN)	6.0	8.0	6.0	8.0	6.0	8.0
硬度 (N)	90	116	83	108	104	91
水中崩壊時間 (秒)	16	24	13	17	15	15

10

錠剤	比較例3	
打錠圧縮力 (kN)	6.0	8.0
硬度 (N)	59	81
水中崩壊時間 (秒)	12	13

20

## 【0080】

上記実施例8～13および比較例3において、得られた錠剤の水中崩壊時間は30秒以下であり、比較例3と比べて、実施例8～13はより高い錠剤硬度であるにも関わらず、実質的に崩壊性を維持していることが実証された。

## 【0081】

本発明の第三の方法

## 【実施例14】

## 【0082】

(口腔内崩壊錠の製造)

第一湿式造粒工程として、カルメロース(NS-300、五徳薬品株式会社)75g、クロスポビドン(ポリプラスドンINF-10、ISPジャパン)40gを流動層造粒機(LAB-1、株式会社パウレック)に投入し、精製水240gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒し、さらに、第二湿式造粒工程として、マンニトール(D-マンニトール、メルク株式会社)380gを添加し、精製水300gを18g/minにて噴霧することによって、造粒物(1)を得た。尚、造粒物(1)は以下の物性値を有していた。(1)平均粒子径：108ミクロン、(2)水分：0.9重量%。第三工程として、こうして得られた造粒物(1)49.5重量部、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ)20重量部を混合し本発明の崩壊性粒子組成物を得た。尚、この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：98ミクロン、(2)水分：2.0重量%。さらに、該崩壊性粒子組成物69.5重量部に対し、N-(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド(アセトアミノフェン)30重量部、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、油圧式ハンドプレス(株式会社大阪ジャッキ製作所)を用い、打錠圧縮力6.6kN、8.3kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

30

## 【実施例15】

## 【0083】

(口腔内崩壊錠の製造)

第三工程として、実施例14で得られた造粒物(1)39.5重量部と結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ)30重量部を混合し本発明の崩壊性粒子組成

40

50



物を得た。尚、この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：88ミクロン、(2)水分：2.3重量%。該崩壊性粒子組成物69.5重量部に対し、アセトアミノフェン30重量部、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、油圧式ハンドプレス(株式会社大阪ジャッキ製作所)を用い、打錠圧縮力6.6kN、8.3kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

【実施例16】

【0084】

(口腔内崩壊錠の製造)

第三工程として、実施例14で得られた造粒物(I)69.5重量部と、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ)30重量部を混合し、本発明の崩壊性粒子組成物を得た。尚、この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：102ミクロン、(2)水分：1.8重量%。該崩壊性粒子組成物に対し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、油圧式ハンドプレス(株式会社大阪ジャッキ製作所)を用い、打錠圧縮力6.6kN、8.3kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

10

【実施例17】

【0085】

(口腔内崩壊錠の製造)

実施例14の第一湿式造粒工程におけるクロスボビドン40gの代わりにカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG-505、五徳薬品工業株式会社)40gとし、その他は実施例14と同様の条件で造粒を実施し、造粒物(II)を得た。尚、造粒物(II)は以下の物性値を有していた。(1)平均粒子径：89ミクロン、(2)水分：1.1%。第三工程として、得られた造粒物(II)79.5重量部と、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ)20重量部を混合し、本発明の崩壊性粒子組成物を得た。尚、この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：102ミクロン、(2)水分：2.0重量%。該崩壊性粒子組成物に対し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6.0kN、8.0kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

20

30

【実施例18】

【0086】

(口腔内崩壊錠の製造)

実施例14の第一湿式造粒工程におけるクロスボビドン40gの代わりにクロスカルメロースナトリウム(ND-2HS、旭化成ケミカルズ株式会社)40gとし、その他は実施例14と同様の条件で造粒を実施し、造粒物(III)を得た。尚、造粒物(III)は以下の物性値を有していた。(1)平均粒子径：89ミクロン、(2)水分：1.0%。第三工程として、得られた造粒物(III)79.5重量部と、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ)20重量部を混合し、本発明の崩壊性粒子組成物を得た。尚、この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：95ミクロン、(2)水分：2.1重量%。該崩壊性粒子組成物に対し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6.0kN、8.0kNにおいて打錠し、直径8.0mm、R6.5、重量250mgの錠剤を得た。

40

【0087】

[比較例4]

実施例14で得られた造粒物(I)99.5重量部と、ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社)0.5重量部を混合し、実施例1と同様の方法により錠剤を得た。

【0088】

[比較例5]

50

実施例17で得られた造粒物(II)99.5重量部と、ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社)0.5重量部を混合し、実施例1と同様の方法により錠剤を得た。

【0089】

[比較例6]

実施例18で得られた造粒物(III)99.5重量部と、ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社)0.5重量部を混合し、実施例1と同様の方法により錠剤を得た。

【0090】

【表5】

10

単位(重量部)

	造粒物(I)	結晶セルロース	アセトアミノフェン	ステアリン酸 マグネシウム
実施例14	49.5	20	30	0.5
実施例15	39.5	30	30	0.5
実施例16	69.5	30	0	0.5
実施例17	79.5	20	0	0.5
実施例18	79.5	20	0	0.5
比較例4	99.5	0	0	0.5
比較例5	99.5	0	0	0.5
比較例6	99.5	0	0	0.5

20

【0091】

【表6】

30

錠剤	実施例14		実施例15		実施例16	
打錠圧縮力 (kN)	6.6	8.3	6.6	8.3	6.6	8.3
硬度 (N)	21	35	35	47	73	97
水中崩壊時間 (秒)	11	12	11	12	13	17

錠剤	実施例17	実施例18	比較例4		比較例5	比較例6
打錠圧縮力 (kN)	8.0	8.0	6.6	8.3	8.3	8.3
硬度 (N)	45	48	50	68	37	39
水中崩壊時間 (秒)	11	12	13	12	15	16

40

【0092】

50

表 6 に示された結果から、実施例 16 と比較例 4 を、実施例 17 と比較例 5 を、実施例 18 と比較例 6 を対比することにより、第一湿式造粒工程と第二湿式造粒工程を含む二段階の湿式造粒工程を含む本発明の方法で製造された造粒物 (I) ~ (III) に、更に第三工程として結晶セルロースを混合して得た崩壊性粒子組成物を用いることによって、比較例と比べて、崩壊性を維持しつつより高い錠剤硬度を有する口腔内崩壊錠を製造することが可能であることが実証された。

【産業上の利用可能性】

【0093】

本発明は、優れた錠剤硬度と崩壊性を有する口腔内崩壊錠剤の研究・開発に大いに資するものである。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
 A 6 1 K 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20  
 A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36

(31)優先権主張番号 特願2012-275942(P2012-275942)

(32)優先日 平成24年12月18日(2012.12.18)

(33)優先権主張国 日本国(JP)

(72)発明者 石川 左枝  
 兵庫県姫路市網干区新在家1239 株式会社ダイセル内  
 (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1239 株式会社ダイセル内  
 (72)発明者 森田 哲郎  
 兵庫県伊丹市千僧4丁目320番地 ニチリン化学工業株式会社内  
 (72)発明者 池田 君子  
 兵庫県伊丹市千僧4丁目320番地 ニチリン化学工業株式会社内  
 (72)発明者 若山 晴香  
 兵庫県伊丹市千僧4丁目320番地 ニチリン化学工業株式会社内

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 国際公開第2011/019045(WO, A1)  
 特開2012-031138(JP, A)  
 特開2002-179558(JP, A)  
 国際公開第2009/102038(WO, A1)  
 国際公開第2010/061846(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8