

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年10月23日(23.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/171306 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059230
- (22) 国際出願日: 2014年3月28日(28.03.2014)
- (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 2013-085394 2013年4月16日(16.04.2013) JP
- (71) 出願人: 株式会社ダイセル(DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300001 大阪府大阪市北区梅田三丁目4番5号 毎日インテシオ Osaka (JP). ニチリン化学工業株式会社(NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) [JP/JP]; 〒6640898 兵庫県伊丹市千僧4丁目320番地 Hyogo (JP).
- (72) 発明者: 平邑 隆弘(HIRAMURA Takahiro); 〒1088230 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 Tokyo (JP). 岡林 智仁(OKABAYASHI Tomohito); 〒6711281 兵庫県姫路市網干区新在家1239 株式会社ダイセル内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 阿部 正博(ABE Masahiro); 〒2740825 千葉県船橋市前原西二丁目14番2号 安田ビル
- 10階 千葉ユナイテッド特許事務所内 Chiba (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: RAPIDLY DISINTEGRATING TABLET SUITABLE FOR ADMINISTRATION TO SMALL ANIMALS AND SIMPLE PRODUCTION METHOD THEREFOR

(54) 発明の名称: 小動物への投与に適した速崩壊錠とその簡便な製造方法

(57) Abstract: The present invention addresses the issue of providing: a suitable orally disintegrating tablet capable of being readily, reliably, and safely administered to small animals such as pets; and a production method therefor whereby the suitable effective component amount in the orally disintegrating tablets can be readily adjusted. The present invention pertains to: a production method for an oral rapidly-disintegrating tablet for small animals, including the addition of a pre-prepared disintegrating additive blend to a powdered pharmaceutical composition, mixing of same, and the preparation of tablets; and an oral rapidly-disintegrating tablet, etc., for small animals, characterized by the time for oral disintegration being no more than 20 seconds.

(57) 要約: 本発明の課題は、愛玩動物などの小動物に対して、容易、確実、及び安全に投薬することが出来る適当な口腔内崩壊錠、及び、該口腔内崩壊錠における適切な有効成分量を容易に調整することができるその製造方法を提供することである。本発明は、粉末状態の医薬組成物に予め調製した崩壊性添加剤配合物を加えて混合、打錠することを含む、小動物用の口腔内速崩壊錠の製造方法、及び、口腔内崩壊時間が20秒以内であることを特徴とする小動物用の口腔内速崩壊錠等に関する。

WO 2014/171306 A1

明 細 書

発明の名称：

小動物への投与に適した速崩壊錠とその簡便な製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、愛玩動物などの小動物への薬剤投与に適した、口腔内速崩壊錠とその簡便な製法等に関する。

背景技術

[0002] 愛玩動物などの小動物への経口薬の投与は、投薬対象である動物が服薬を拒むために難しい。錠剤、散剤、液剤のいずれであっても、嚥下せずに吐き出される等によって、投薬に成功しないことが多い。このような場合に、服薬を強制することにより、投薬を行う飼い主等が怪我を負ったり、愛玩動物と飼い主との信頼関係を損なうこともある。

[0003] 錠剤の場合には、比較的容易に投薬することが出来るが、錠剤における有効成分量を調整することが難しい。即ち、愛玩動物向けの薬剤は、入手容易なヒト用の製剤を流用・転用したものが多いが、一般的にヒト用の製剤は、愛玩動物などの小動物にとっては、有効成分量が過剰である。有効成分量を調整するために錠剤を分割したり、すりつぶして粉末化するようでは、もはや錠剤としての投薬の利便性が失われてしまう。また、都合よく有効成分量が適切な錠剤が入手できる場合であっても、服薬を拒む動物に対して、このような通常のヒト用の錠剤の服用を強いると誤嚥の危険性を高めることにもなる。

[0004] 以上のように、愛玩動物などの小動物を対象とした経口薬に関しては、従来、容易、確実、及び安全に投薬することが出来る適当な剤形がなく、更に、適切な有効成分量を調整することが困難である、という課題を抱えている。

[0005] 主にヒトを対象とした口腔内崩壊錠に関しては、従来、以下のような技術が知られている。

[0006] 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。

[0007] 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。

[0008] 更に、特許文献3には、薬効成分であるロラタジンを含む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。

[0009] 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

[0010] 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

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

[0011] 本発明が解決しようとする課題は、愛玩動物などの小動物に対して、容易、確実、及び安全に投薬することが出来る適当な口腔内崩壊錠、及び、該口腔内崩壊錠における適切な有効成分量を容易に調整することができるその製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0012] 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] 口腔内崩壊時間が20秒以内であることを特徴とする小動物用の口腔内速崩壊錠。

[態様2] 粉末状態の医薬組成物に予め調製した崩壊性添加剤配合物を加えて混合、打錠することを含む、小動物用の口腔内速崩壊錠の製造方法。

[態様3] 粉末状態の医薬組成物が固形状医薬組成物をすりつぶして粉末化することによって得られるものである、態様2記載の製造方法。

[態様4] 固形状の医薬組成物がヒト用の錠剤又はハードカプセル剤の固体内容物である、態様3記載の製造方法。

[態様5] 医薬組成物に含まれる有効成分を分離・抽出することなく、崩壊性添加剤配合物を加えて混合、打錠する、態様2ないし4のいずれか一つに記載の製造方法。

[態様6] 態様2ないし5のいずれか一つに記載の製造方法によって得られる小動物用の口腔内速崩壊錠であって、口腔内崩壊時間が20秒以内であることを特徴とする該口腔内速崩壊錠。

発明の効果

[0013] 本発明の口腔内速崩壊錠は口腔内に投与すると極めて短時間内に崩壊が始まるために、誤嚥の危険性も低下し、吐き出されることがなくなる。その結果、投薬対象となる小動物が服薬に対して拒絶しなくなり、愛玩動物等の小動物と飼い主との信頼関係の維持に大きく寄与する。

更に、本発明の口腔内崩壊錠の製造方法においては、従来のヒト用錠剤を用いて投与対象となる小動物に適切な投薬用量となるように、該口腔内崩壊錠に含まれる有効成分量を容易に調整することができる。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明に係る小動物用の口腔内速崩壊錠は、口腔内崩壊時間が20秒、好ましくは15秒以内であることを特徴とする。その結果、本発明の口腔内速崩壊錠は投与された小動物の口腔内で直ちに湿潤して崩壊を開始し、かつ、味覚や舌触りに優れたものとなる。又、口腔内速崩壊錠の硬度は、通常、15N以上、好ましくは30N以上である。

[0015] ここで、「小動物」とは、特定の種類に限定されるものではないが、例えば、犬、猫、及びウサギ等のような愛玩動物（ペット）として一般家庭で飼育されているような動物を含む。

[0016] また、「口腔内崩壊時間」は本明細書において以下に記載する方法で測定されるものである。

[0017] 本発明の口腔内速崩壊錠は、治療対象となる疾患及び症状等に応じて、有効成分として、当業者に公知の任意の薬効成分（化合物）が適当量含まれており、様々な用途を有する。この薬効成分としては、ヒト用にも共通して用いられるものに加えて小動物に対してのみ用いられるものも含まれる。

[0018] 例えば、口腔内速崩壊錠を小動物に対する消化管運動改善剤として調製する場合には、有効成分として、例えば、胃酸分泌抑制作用の他に穏やかなコリンエステラーゼ阻害作用による唾液等分泌促進作用を併せ持つ当業者に公知のヒト用のH₂受容体拮抗剤を使用することが出来る。又、口腔内速崩壊錠を嘔吐抑制剤として調製する場合には、有効成分として、例えば、当業者に公知のヒト用のH₁受容体拮抗剤を用いることが出来る。

[0019] 更に、本発明の口腔内速崩壊錠には、かかる有効成分及び崩壊剤（崩壊性添加剤）成分に加えて、必要に応じて、賦形剤、流動化剤、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、これら各種の任意成分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、崩壊剤成分、有効成分、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。

[0020] 本発明の口腔内速崩壊錠の製造方法に特に制限はないが、特に以下の方法で製造することが好ましい。

[0021] 即ち、本発明の口腔内速崩壊錠は、粉末状態の医薬組成物に予め調製した崩壊性添加剤配合物を加えて混合、打錠することを含む方法で製造することが出来る。ここで、粉末状態の医薬組成物の由来及び調製方法に特に制約はないが、例えば、固形状医薬組成物をすりつぶして粉末化することによって得られ、該医薬組成物は、ヒト用の錠剤又はハードカプセル剤の固体内容物であることが好ましい。

[0022] 粉末状態の医薬組成物と崩壊性添加剤配合物との混合（固体倍散）及び打錠は当業者に公知の任意の手段・方法で実施することが出来る。この際に、投与対象及び投与目的等に応じて、適切な投薬用量となるように、該口腔内崩壊錠に含まれる有効成分量を容易に調整することができる。又、医薬組成物に含まれる有効成分を分離・抽出する必要はない。

[0023] 殆どの場合に、小動物用の投薬量はヒトに比べて少ないので、このような粉末状態の医薬組成物と崩壊性添加剤配合物との混合（固体倍散）操作によって本発明の口腔内速崩壊錠を簡便且つ実用的に製造できる。

[0024] 該粉末状態の医薬組成物は速崩壊性を有するものではなく、崩壊性添加剤配合物と共に製剤化することによって、本発明の口腔内速崩壊錠に優れた成型性と崩壊性を付与される。

[0025] 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。

[0026] 従って、該崩壊性添加剤配合物には以下の物質が含まれていることが好ましい。

[0027] まず、崩壊剤成分として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を挙げることが出来る。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。

[0028] 更に、第二の崩壊剤成分として、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挙げることができる。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効果を得るために、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

[0029] 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。

[0030] 更に、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。

[0031] 更に、上記の崩壊性添加剤配合物には、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。

[0032] 上記の崩壊性添加剤配合物における各成分の配合量は各成分の種類、混合の対象となる医薬組成物中の有効成分の種類及び用途、最終製品である口腔内崩壊錠の用途等に応じて、当業者が適宜決めることが出来る。通常、崩壊性添加剤配合物全重量に対して、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%、及び、賦形剤は30～89重量%の範囲である。

[0033] 尚、上記の崩壊性添加剤配合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：0.5～3重量%。

[0034] 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：崩壊性添加剤配合物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：崩壊性添加剤配合物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。

[0035] 従って、上記の崩壊性添加剤配合物の製造方法に特に制限はない。例えば、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（又は、残りの一成分のみを用いる）第二湿式造粒工程を含む、方法によって製造することが出来る。

[0036] 上記の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。湿式造粒法の具体例としては、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。

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 尚、上記の崩壊性添加剤配合物に適宜含まれ得る、上記の三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、更に第三工程以降の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。

[0040] 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)速度やエア給気温度、排気温度、エア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。

[0041] 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、溶解槽や攪拌装置の設置などの装置上の制約、及び溶媒に添加成分を溶解・懸濁した際の添加成分の安定性の問題、更には崩壊性成分の機能を損なわない造粒条件とする為などの理由から、噴霧液には各三成分のいずれも含まれないことが好ましい。噴霧液の媒体としては、崩壊性添加剤配合物の特性に影響を及ぼさず、医薬品や食品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、アセトンなどが挙げられるが、特に水が好ましい。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 尚、以下の実施例において、本発明の口腔内速崩壊錠の硬度 (N) は、デジタル硬度計 (KHT-40N、株式会社藤原製作所) を用いて、それぞれ3回の測定を行い、それらの平均値を測定結果とした。

また、口腔内崩壊時間については、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2名が2回ずつ実施し、それらの平均値を測定結果とした。

実施例 1

[0045] (速崩壊性を有しない既存錠剤から口腔内速崩壊錠を製造するために用いられる添加剤配合物を製造する方法)

カルメロース (NS-300、五徳薬品株式会社) 100g、クロスポビドン (ポリプラスドンINF-10、ISPジャパン) 20g、マンニトール (D-マンニトール、メルク株式会社) 375g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を噴霧することによって造粒し、平均粒子径約100 μ m、水分約1%の造粒物 (崩壊性添加剤配合物) を得た。

実施例 2

[0046] (速崩壊性を有しないニザチジン含有錠剤から有効成分量を低減した口腔内速崩壊錠を製造する方法)

有効成分として1錠当たり75mgのニザチジン(H₂受容体拮抗剤:胃酸分泌抑制作用)を含有する、ヒト用の既存錠剤(ゼリア新薬工業株式会社「アシノン錠75mg」、錠剤重量108mg、添加物として部分アルファ化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウを含む)2錠を、軽質無水ケイ酸(アドソリダー、フロイント産業株式会社)10mgを加えてから乳鉢ですりつぶし、ニザチジン150mgを含有する粉末226mgを得た。ここへ実施例1の方法で得た造粒物1764mg、スクラロース(三栄源エフ・エフ・アイ株式会社)10mgを加え、ポリエチレン製の袋の中でよく混合した。この混合粉末を、簡易錠剤成形機(HANDTAB-100、市橋精機株式会社)を用いて、打錠圧縮力5kNおよび3kNにおいて打錠し、直径8.0mm、平面隅角、重量200mg、1錠当たりのニザチジン含有量15mgの口腔内速崩壊錠を得た。このニザチジン含有口腔内速崩壊錠(消化管運動改善剤)は、打錠圧縮力が5kNおよび3kNの場合、錠剤厚みがそれぞれ3.56mmおよび3.85mm、錠剤硬度がそれぞれ30Nおよび16N、口腔内崩壊時間(ヒト)がそれぞれ15秒および13秒であった。尚、この有効成分の犬への用量は例えば5mg/kg/day程度であるので、本実施例で得られた口腔内速崩壊錠は、体重3kgの小型犬に対する1日投与量に相当する。

実施例 3

[0047] (速崩壊性を有しないジフェンヒドラミン塩酸塩含有錠剤から有効成分量を低減した口腔内速崩壊錠を製造する方法)

有効成分として1錠当たり25mgのジフェンヒドラミン塩酸塩(H₁受容体拮抗剤)を含有する、ヒト用の既存錠剤(エスエス製薬株式会社「ドリエル」、錠剤重量265mg、添加物としてクロスカルメロースナトリウム、無水ケイ酸、セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロ

メロース、マクロゴール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタンを含む) 3錠を乳鉢ですりつぶし、ジフェンヒドラミン塩酸塩 75 mg を含有する粉末 795 mg を得た。ここへ実施例 1 の方法で得た造粒物 2190 mg、スクラロース (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社) 15 mg を加え、ポリエチレン製の袋の中でよく混合した。この混合粉末を、簡易錠剤成形機 (HANDTAB-100、市橋精機株式会社) を用いて、打錠圧縮力 5 kN において打錠し、直径 8.0 mm、平面隅角、重量 200 mg、1錠当たりのジフェンヒドラミン塩酸塩含有量 5 mg の口腔内速崩壊錠 (嘔吐抑制剤) を得た。このジフェンヒドラミン塩酸塩含有口腔内速崩壊錠は、錠剤厚みが 3.27 mm、錠剤硬度が 28 N、口腔内崩壊時間 (ヒト) が 17 秒であった。尚、この有効成分の犬及び猫への用量は例えば 2~5 mg/kg, q6-8 h 程度であるので、本実施例で得られた口腔内速崩壊錠は、体重 1~2.5 kg の小型犬や猫に対する 1 回投与量に相当する。

産業上の利用可能性

[0048] 本発明によって、小動物への投与を容易、確実、かつ安全に行うことが出来、且つ、有効成分量が適切に調整された口腔内速崩壊錠、及び、入手容易で既存の速崩壊性を有しないヒト用錠剤から該口腔内崩壊錠を簡便に製造する実用的な製法が提供される。

請求の範囲

- [請求項1] 口腔内崩壊時間が20秒以内であることを特徴とする小動物用の口腔内速崩壊錠。
- [請求項2] 粉末状態の医薬組成物に予め調製した崩壊性添加剤配合物を加えて混合、打錠することを含む、小動物用の口腔内速崩壊錠の製造方法。
- [請求項3] 粉末状態の医薬組成物が固形状医薬組成物をすりつぶして粉末化することによって得られるものである、請求項2記載の製造方法。
- [請求項4] 固形状の医薬組成物がヒト用の錠剤又はハードカプセル剤の固体内容物である、請求項3記載の製造方法。
- [請求項5] 医薬組成物に含まれる有効成分を分離・抽出することなく、崩壊性添加剤配合物を加えて混合、打錠する、請求項2ないし4のいずれか一つに記載の製造方法。
- [請求項6] 請求項2ないし5のいずれか一つに記載の製造方法によって得られる小動物用の口腔内速崩壊錠であって、口腔内崩壊時間が20秒以内であることを特徴とする該口腔内速崩壊錠。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059230

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/20(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K9/20, A61K47/10, A61K47/32, A61K47/38</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:33%;">Jitsuyo Shinan Koho</td> <td style="width:33%;">1922-1996</td> <td style="width:33%;">Jitsuyo Shinan Toroku Koho</td> <td style="width:33%;">1996-2014</td> </tr> <tr> <td>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1971-2014</td> <td>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1994-2014</td> </tr> </table> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)</p>			Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014	Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014	
Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014								
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014								
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">Y A</td> <td>JP 2010-540588 A (Laboratorios Lesvi, S.L.), 24 December 2010 (24.12.2010), examples 1 to 6 & US 2010/0297031 A1 & EP 2205213 A & WO 2009/043844 A2</td> <td style="text-align:center;">1, 2, 5, 6 3, 4</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">Y A</td> <td>JP 2001-163770 A (Janssen-Kyowa Co., Ltd.), 19 June 2001 (19.06.2001), claims 10, 11; examples 4, 18 (Family: none)</td> <td style="text-align:center;">1, 2, 5, 6 3, 4</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y A	JP 2010-540588 A (Laboratorios Lesvi, S.L.), 24 December 2010 (24.12.2010), examples 1 to 6 & US 2010/0297031 A1 & EP 2205213 A & WO 2009/043844 A2	1, 2, 5, 6 3, 4	Y A	JP 2001-163770 A (Janssen-Kyowa Co., Ltd.), 19 June 2001 (19.06.2001), claims 10, 11; examples 4, 18 (Family: none)	1, 2, 5, 6 3, 4
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y A	JP 2010-540588 A (Laboratorios Lesvi, S.L.), 24 December 2010 (24.12.2010), examples 1 to 6 & US 2010/0297031 A1 & EP 2205213 A & WO 2009/043844 A2	1, 2, 5, 6 3, 4									
Y A	JP 2001-163770 A (Janssen-Kyowa Co., Ltd.), 19 June 2001 (19.06.2001), claims 10, 11; examples 4, 18 (Family: none)	1, 2, 5, 6 3, 4									
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%;"> "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 </td> <td style="width:50%;"> "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 </td> </tr> </table>			"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							
"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										
<p>Date of the actual completion of the international search 28 May, 2014 (28.05.14)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 10 June, 2014 (10.06.14)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>									
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059230

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 1998/02185 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January 1998 (22.01.1998), page 10, 4th paragraph; page 11, 3th line from the bottom to page 12, line 1; examples 1 to 4, 12 & US 6287596 B1 & EP 922464 A1	1-6
Y A	JP 2002-179558 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 June 2002 (26.06.2002), examples 2, 3, 6, 7 & US 2004/0033258 A1 & EP 1329217 A1 & WO 2002/030400 A1	1 2-6
Y	JP 2004-531301 A (Battelle Memorial Institute), 14 October 2004 (14.10.2004), paragraph [0002] & US 2004/0131673 A1 & EP 1372604 A & WO 2002/076425 A2	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61K9/20(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i		
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.Cl. A61K9/20, A61K47/10, A61K47/32, A61K47/38		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年		
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 A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)		
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 請求項の番号
Y A	JP 2010-540588 A（ラボラトリオス、レスビ、ソシエダッド、リミターダ）2010.12.24 実施例 1-6 & US 2010/0297031 A1 & EP 2205213 A & WO 2009/043844 A2	1, 2, 5, 6 3, 4
Y A	JP 2001-163770 A（ヤンセン協和株式会社）2001.06.19 請求項 10, 11, 実施例 4, 18 （ファミリーなし）	1, 2, 5, 6 3, 4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 28.05.2014	国際調査報告の発送日 10.06.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 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） 高橋 樹理 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 4498

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 請求項の番号
Y	WO 1998/02185 A1 (第一製薬株式会社) 1998.01.22 第10頁第4段落, 第11頁下から3行-第12頁第1行, 実施例1-4, 12 & US 6287596 B1 & EP 922464 A1	1-6
Y A	JP 2002-179558 A (武田薬品工業株式会社) 2002.06.26 実施例2, 3, 6, 7 & US 2004/0033258 A1 & EP 1329217 A1 & WO 2002/030400 A1	1 2-6
Y	JP 2004-531301 A (バテル メモリアル インスティテュート) 2004.10.14 [0002] & US 2004/0131673 A1 & EP 1372604 A & WO 2002/076425 A2	1-6