

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年11月21日 (21.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/092057 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/20, 47/10, 47/26
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04481
- (22) 国際出願日: 2002年5月8日 (08.05.2002)
- (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:  
60/290,300 2001年5月10日 (10.05.2001) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高石 勇希 (TAKAISHI, Yuuki) [JP/JP]; 〒425-0072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: TABLETS QUICKLY DISINTEGRATING IN THE ORAL CAVITY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 口腔内速崩壊性錠剤およびその製造法

(57) Abstract: Tablets quickly disintegrating in the oral cavity which contain a drug, a diluent and a saccharide having a melting point lower than the melting points of the drug and the diluent, wherein the low-melting saccharide is uniformly dispersed in the tablets and crosslinkage of the low-melting saccharide, which has been once molten and solidified, is formed among particles of the drug and/or the diluent. Compared with the conventional tablets quickly disintegrating in the oral cavity, the above tablets have an enhanced tablet strength and an improved abrasion resistance without prolonging the disintegration time in the oral cavity.

(57) 要約:

本発明は、薬物、稀釈剤および薬物と稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなり、融点の低い糖類が錠剤中に均一に配合され、薬物および/または稀釈剤粒子間に、融点の低い糖類の溶融固化物による架橋を形成してなる口腔内速崩壊性錠剤ならびにその製造法に関するものである。

本発明は、従来の口腔内速崩壊性錠剤に比し、口腔内における崩壊時間を延長させることなく、錠剤強度を高め、磨損度を改善した口腔内速崩壊性錠剤およびその製造法を提供する。



WO 02/092057 A1



添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### 口腔内速崩壊性錠剤およびその製造法

#### 技術分野

本発明は、薬物、稀釈剤、および薬物と稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなり、融点の低い糖類が錠剤中に均一に配合され、薬物および／または稀釈剤粒子を、融点の低い糖類の溶融固化物により架橋を形成してなる口腔内速崩壊性錠剤に関する。また、本発明は、薬物、稀釈剤、および薬物と稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有する錠剤の製造法において、(a) 薬物、稀釈剤、および薬物と稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含む錠剤原料を錠剤の形状を維持するために必要な低圧で成形する工程、(b) 工程 (a) で得られた成形物を、該融点の低い糖類が溶融する温度以上に加熱する工程、(c) 工程 (b) で得られた成形物を、溶融した融点の低い糖類が固化する温度以下に冷却する工程からなる口腔内速崩壊性錠剤の製造法に関するものである。

#### 背景技術

近年、高齢者、小児が水なしで服用できる口腔内速崩壊錠が種々開発されている。例えば、国際公開パンフレットWO95/20380(対応米国特許US 5,576,014、日本特許第3122141)は、成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒後、この造粒物を通常の打錠機で圧縮成形してなる口腔内速崩壊錠を開示する。該発明は、成形性の低い糖類に対し、成形性の高い糖類を結合剤として噴霧し被覆および／または造粒することを特徴とするものであり、錠剤強度をさらに必要とするときには、加湿乾燥することのできる発明を開示する。かかる発明において、成形性の低い糖類として、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖、キシリトールなどを開示し、また成形性の高い糖類として、マルトース、マルチトール、ソルビトール、乳糖果糖などを開示する。また、国際公開パンフレットWO99/47124は、薬物および／または糖類に対し、非晶質になり得る糖類を製薬的に許容される溶媒に溶解および／または懸濁し、これを噴霧し被覆および／または造粒してなる造粒物を成形後、あるいは薬物、糖類、および非晶質になり得る糖類を製薬的に許容される溶媒に溶解および／

または懸濁し、これを噴霧乾燥して得られた非晶質糖類を成形後、かかる成形物を加湿乾燥してなる口腔内速崩壊錠を開示する。該発明は、薬物と糖類など錠剤原料を結合させるため、非晶質化し得る糖類を用い、成形後加湿乾燥することを特徴とするものである。すなわち、該発明は、薬物、糖類、および非晶質化し得る糖類を成形後、加湿乾燥することにより、非晶質化し得る糖類が非晶質化後、錠剤内部で結晶化することにより錠剤強度を上昇させることに特徴を有するものである。かかる発明においては、糖類(結晶性糖類)として、マンニトール、マルチトール、エリスリトール、キシリトールなどを開示し、また非晶質化し得る糖類(非晶質化後、加湿乾燥することにより結晶化する糖類)として、乳糖、シュクロース、グルコース、ソルビトール、マルトース、トレハロース、ラクチトール、フルクトースなどを開示する。これらの方法によれば、実用上十分な錠剤強度を有しており大きな障害は少ないと思われるが、通常の経口用医薬錠剤に比べ錠剤強度は若干小さく、特に自動分包機を使用することを考慮すれば、さらに錠剤強度を高め、磨損度を小さくすることが望まれる。

また、特開平11-35451号公報は、薬効成分、糖類、およびポリエチレングリコールなどの低融点物質を混合し、この混合物を低圧で打錠し、得られた錠剤を該低融点物質が溶融する温度に加温し、その後放冷することを特徴とする口腔内溶解型錠剤およびその製造法を開示する。しかしながら、該公報には、薬物、および製剤原料の主体となる糖類を含有してなる口腔内速崩壊錠について、錠剤強度を高め、磨損度を小さくする具体的手段については開示も示唆もされていない。さらに、錠剤硬度を高める方法として、国際公開パンフレットWO93/13758(対応日本特許第2640570号)は、(a)水溶性融解性結合剤、少なくとも1種の賦形剤、及び医薬的活性剤を組み合わせて錠剤に圧縮する工程、(b)前記水溶性融解性結合剤を前記錠剤中で融解させる工程、及び(c)前記水溶性融解性結合剤を凝固させる工程を含む、強度が増加した錠剤の製造方法を開示する。この方法によれば、一般的に開示された水溶性融解性結合剤の融点は38~62℃であり、該融点の結合剤を使用した製剤を夏季空調設備の十分に整備されていない室内に保存した場合、経時的に結合剤が再融解することにより、錠剤強度あるいは口腔内崩壊時間に変化をきたすことが懸念されるなど、製剤特性に関する安定性について今なお改善の余地がある。また、

水溶性融解性結合剤として例示されるポリエチレングリコール等の高分子、シュークロースエステル等の疎水性賦形剤では口腔内における溶解が遅く、口腔内崩壊時間が遅延する傾向にある。

したがって、錠剤強度を高め、錠剤の磨損度を小さくする、またあるいは口腔内崩壊時間など製剤特性に関する安定性を改善する新たな製造法、および該方法により製造される口腔内速崩壊錠の開発が今なお医療の現場から要請されている。

なお、US6,083,438(対応日本公開特許11-113525号公報)は、加熱によって共融するエリスリトールおよびソルビトールなど、特定の二種類の糖類が溶融する温度で加熱し冷却し、得られた生成物を粉碎してなる、直接打錠用の賦形剤および該賦形剤からなる錠剤に関する発明を開示する。該発明は、通常の経口投与用錠剤の提供を目的とし、加熱によってエリスリトールと共融するポリオールが選択されてなる溶融造粒法による前記賦形剤を製造する技術である。しかしながら、該公報には、低圧打錠後、融点の低い糖のみの溶融固化物によって粒子間架橋を形成してなる、多孔性構造を有する口腔内速崩壊性錠剤については開示も示唆もされていない。

### 発明の開示

かかる状況下、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、従来技術では、(1) 成形性の低い糖類、すなわち賦形剤として機能する糖類であり、結合剤として機能する糖類ではなかった糖類のなかに、加熱処理を施すことによって、薬物および/または稀釈剤粒子間に粒子間架橋を形成し、粒子同士を強固に固着することにより錠剤強度を高める糖類(例えば、エリスリトール)があること、また (2) 非晶質化しない糖類、すなわち賦形剤として機能する糖類であり、結合剤として機能する糖類ではなかった糖類のなかに、加熱処理を施すことによって、薬物および/または稀釈剤粒子間に粒子間架橋を形成し、粒子同士を強固に固着することにより錠剤強度を高める糖類(例えば、エリスリトール、マルチトール)があること、さらに (3) 例えば融点に温度差のある2種類の糖類を使用し、例えば、『融点の高い糖類』に、『融点の低い糖類』を結合剤として噴霧し被覆造粒してなる造粒物を成形後、加熱すれば『融点の低い糖類』のみを溶融させ、薬物および/または『融点の高い糖類』粒子間に『融点の低い糖類』の溶融固化物によって粒子間架橋を形成し、粒子同士

を強固に固着することにより錠剤強度を高め、磨損度を低下させた、口腔内速崩壊性錠剤を製造できることなどを知見して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

1. 薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなり、該融点の低い糖類が錠剤中に均一に配合され、前記薬物および／または前記稀釈剤粒子を、該融点の低い糖類の溶融固化物により架橋を形成してなる口腔内速崩壊性錠剤、
2. 融点の低い糖類が、薬物および稀釈剤より10℃以上融点の低いものである上記1に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
3. 融点の低い糖類が、キシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上である上記1または2に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
4. 融点の低い糖類の配合量が、薬物および／または稀釈剤に対し0.5～25 w/w%である上記1～3のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
5. さらに、結合剤が配合されてなる上記1～4のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
6. 稀釈剤が上記1～4に記載された融点の低い糖類より相対的に融点の高い糖類である上記1～5のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
7. 上記6に記載された融点の高い糖類が、キシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、乳糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上である上記6に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
8. 上記7に記載された融点の高い糖類が、マンニトール、白糖、乳糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上である上記7記載の口腔内速崩壊性錠剤、
9. 融点の低い糖類がトレハロースおよび／またはエリスリトールであり、かつ融点の高い糖類がマンニトールおよび／または乳糖である上記1～8のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤、

10. 融点の低い糖類がエリスリトールであり、かつ融点の高い糖類がマンニトールである上記9記載の口腔内速崩壊性錠剤、
11. 結合剤としてその一部が、成形性の高い糖類および／または水溶性高分子である上記5記載の口腔内速崩壊性錠剤、
12. 結合剤がマルチトールおよび／またはコポリビドンである上記11記載の口腔内速崩壊性錠剤、
13. 空隙率が10～80%である上記1～12のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
14. 空隙率が20～50%である上記13記載の口腔内速崩壊性錠剤、
15. 錠剤硬度が3kp以上であり、かつ磨損度が1%以下である上記1～14のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤、
16. 錠剤硬度が4kp以上であり、かつ磨損度が0.8%以下である上記15記載の口腔内速崩壊性錠剤、
17. 磨損度が0.5%以下である上記16記載の口腔内速崩壊性錠剤、
18. 薬物の配合量が、錠剤重量に対し治療上有効量以上80w/w%以下である上記1～17記載の口腔内速崩壊性錠剤、
19. 薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなる錠剤の製造法において、(a) 薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含む錠剤原料を錠剤の形状を維持するために必要な低圧で成形する工程、(b) 工程 (a) で得られた成形物を、該融点の低い糖類が溶融する温度以上に加熱する工程、(c) 工程 (b) で得られた成形物を、溶融した融点の低い糖類が固化する温度以下に冷却する工程からなる口腔内速崩壊性錠剤の製造法、
20. 上記19に記載された(a)の工程において、薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を物理混合して錠剤原料とする上記19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、
21. 上記19に記載された(a)の工程において、融点の低い糖類が製薬的に許容される溶媒に溶解および／または懸濁され結合剤として噴霧して被覆および／または造粒し錠剤原料とする上記19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、

22. 上記19に記載された(a)の工程において、融点の低い糖類を粒子および／または粉末として薬物および稀釈剤と混合し、結合剤溶液を用いて造粒し、錠剤原料とする上記21記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、
23. 上記19に記載された(a)の工程において、錠剤原料を打錠圧25～800kg／杵で成形する上記19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、
24. 上記19に記載された(b)の工程において、融点の低い糖類の融点以上、薬物および稀釈剤の融点以下の温度で加熱する上記19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、
25. さらに (d) 成形物を加湿乾燥する工程を含む上記19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、
26. 上記25に記載の工程(d)が、工程(a)と工程(b)の間、または工程(c)の後にある上記25記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法、  
を提供するものである。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、薬物、稀釈剤、および前記薬物および前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有するか、あるいは薬物、および前記薬物より相対的に融点の低い糖類を含有し、相対的に融点の低い糖類のみを溶融固化させ、該溶融固化物により架橋を形成させる点に特徴点を有するものであり、特に該錠剤は多孔性構造を有する点に特徴を有する。かかる特徴点を有することにより、多孔性構造を保持したまま、従来の口腔内速崩壊錠に比し錠剤強度、磨損度が改善されるなど、種々口腔内速崩壊錠が開発されるなかにあつて、本発明の口腔内速崩壊性錠剤は速い口腔内崩壊時間(約1分以内、好ましくは約40秒以内、さらに好ましくは約30秒以内)を維持したまま、同じ種類の糖類を主体とする錠剤において錠剤強度を高めることができ(3kp以上、好ましくは4kp以上)、磨損度を低く抑えることができる(1%以下、好ましくは0.8%以下、さらに好ましくは0.5%以下)という格別優れた有利な効果を有する。

本発明において『口腔内速崩壊性錠剤』とは、錠剤を服用するために水を摂取することなく、口腔内で実質的に唾液のみにより1分以内(好ましくは約40秒以内、さらに好ましくは約30秒以内)に崩壊する錠剤を意味する。

本発明において『均一に』とは、融点の低い糖類が錠剤中に全体として平均的に



分散して存在している状態、すなわち偏在していない状態を意味する。図1は、実施態様の一部を示すが、これら実施態様を限定するものではない。

本発明において『粒子間架橋を形成する』とは、薬物および／または稀釈剤粒子間が、薬物および稀釈剤より相対的に融点の低い糖類の溶融固化物により接着された状態を意味する。

本発明において『錠剤の形状を維持する』とは、経口用医薬錠剤における通常の実態において、実質的に「割れ」、「欠け」が生じないことを意味する。

本発明において糖類の『融点』とは、本発明に用いられる融点の低い糖類が融解しはじめる温度を意味する。

本発明において『加熱』とは、本発明に用いられる融点の低い糖類を融点以上の温度とすることを意味する。

本発明において『冷却』とは、本発明に用いられる融点の低い糖類を融点以下の温度とし、固化させることを意味する。

以下、本発明の口腔内速崩壊性錠剤およびその製造法について詳述し説明する。

本発明に用いられる薬物としては、治療学的に有効な活性成分、あるいは予防学的に有効な活性成分であれば特に制限されない。かかる医薬活性成分としては、例えば催眠鎮静剤、睡眠導入剤、抗不安剤、抗てんかん剤、抗うつ薬、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、中枢神経系用薬、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、解熱鎮痛消炎剤、鎮けい剤、鎮暈剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、循環器官用薬、高脂血症剤、呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、鎮咳去たん剤、気管支拡張剤、止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤、利胆剤、消化器官用薬、副腎ホルモン剤、ホルモン剤、泌尿器官用剤、ビタミン剤、止血剤、肝臓疾患用剤、通風治療剤、糖尿病用剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、総合感冒剤、滋養強壮保健薬、骨粗しょう症薬等が挙げられる。かかる薬物として、例えば、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、コデイン、イブプロフェン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、メピリゾール、アスピリン、エテンザミド、アセトアミノフェン、アミノピリン、フェナセチン、臭化ブチルスコポラミン、モルヒネ、エトミドリン、ペンタゾシン、フェノプロフェンカルシウム、

ナプロキセン、セレコキシブ、バルデコキシブ、トラマドール等の消炎、解熱、鎮けいまたは鎮痛薬、エトドラック等の抗リューマチ薬、イソニアジド、塩酸エタンブトール等の抗結核薬、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニフェジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ニカルジピン、ジピリダモール、アムリノン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、メチルドーパ、フロセミド、スピロノラクトン、硝酸グアネチジン、レセルピン、塩酸アモスラロール、リシノプリル、メトプロロール、ピロカルピン、タルサルタン等の循環器官用薬、塩酸クロルプロマジン、塩酸アミトリプチリン、ネモナプリド、ハロペリドール、塩酸モペロン、ペルフェナジン、ジアゼパム、ロラゼパム、クロルジアゼポキシド、アジナゾラム、アルプラゾラム、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ペルオキセチン、リスペリドン、バルプロ酸ナトリウム等の抗精神薬、メトクロプラミド、塩酸ラモセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン等の制吐剤、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬、硝酸チアミン、酢酸トコフェノール、シコチアミン、リン酸ピリドキサル、コバマミド、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド等のビタミン薬、アロプリノール、コルヒチン、プロベネシド等の痛風薬、レボドパ、セレギリン等のパーキンソン病薬、アモバルビタール、ブロムワレリル尿素、ミダゾラム、抱水クロラール等の催眠鎮静薬、フルオロウラシル、カルモフル、塩酸アクラルピシン、シクロホスファミド、チオテパ等の抗悪性腫瘍薬、プソイドエフェドリン、テルフェナジン等の抗アレルギー薬、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン類等の抗うつ血薬、アセトヘキサミド、インシュリン、トルブタミド、デスマプレッシン、グリピジド等の糖尿病薬、ヒドロクロチアジド、ポリチアジド、トリウムテレン等の利尿薬、アミノフィリン、フマル酸ホルモテロール、テオフィリン等の気管支拡張薬、リン酸コデイン、ノスカピン、リン酸ジメモルファン、デキストロメトルファン等の鎮咳薬、硝酸キニジン、ジキトキシシン、塩酸プロパフェノン、プロカインアミド等の抗不整脈薬、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、塩酸ジブカイン等の表面麻酔薬、フェニトイン、エトスクシミド、プリミドン等の抗てんかん薬、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリウムシノロン、ベタメタゾン等の合成副腎皮質ステロイド類、ファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジン、スクラルファート、スルピリド、テプレノン、プラ

ウノトール、5-アミノサリチル酸、スルファサラジン、オメプラゾール、ランソプラゾール等の消化管用薬、インデロキサジン、イデベノン、塩酸チアプリド、塩酸ビフェメラン、ホパテン酸カルシウム等の中枢神経系用薬、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等の高脂血症治療剤、塩酸アンピシリンフタリジル、セフォテタン、ジョサマイシン等の抗生物質、タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸テラゾシン等のBPH治療剤、プランルカスト、ザフィルカスト、アルブテロール、アンブロキシソール、ブデソニド、レベルブテロール等の抗喘息剤、ベラプロストナトリウム等プロスタグランジン I 誘導体の末梢循環改善剤、抗血栓剤、降圧剤、心不全治療剤、糖尿病の各種合併症の治療剤、消化性潰瘍治療剤、皮膚潰瘍治療剤、高脂血症治療剤、抗喘息剤等が挙げられる。薬物は、フリー体または製薬的に許容され得る塩のいずれをも用いることができる。また、薬物は、1種または2種以上組合せて用いることもできる。

かかる薬物の配合量としては、通常治療上有効な量であれば特に制限されないが、錠剤重量に対し治療上有効な量以上80 w/w%以下であり、好ましくは治療上有効な量以上70 w/w%以下である。本発明においては、多孔性構造を保持したまま十分な錠剤強度が得られるため、錠剤重量に対する薬物配合量を高めることが可能である。また薬物の粒子径が大きい場合、口腔内で崩壊した時ザラツキ感の原因となるため、平均粒子径を250  $\mu\text{m}$ 以下とすることが好ましい。したがって、薬物の平均粒子径が250  $\mu\text{m}$ 以上の場合、予め該薬物をハンマーミル、サンプルミル、ジェットミルなどの適当な粉砕機を用いて、通常平均粒子径約1~約200  $\mu\text{m}$ の大きさに粉砕して、好ましくは平均粒子径約5~約100  $\mu\text{m}$ の大きさに粉砕して、さらに好ましくは約5~約30  $\mu\text{m}$ の大きさに粉砕して用いるのが好ましい。

本発明の薬物が苦味を有する薬物および/または流動性の劣る薬物である場合、医薬的に許容され、かつ薬物の苦味を低減してなるもの、あるいは薬物の流動性を改善し得るものが、担体として配合されていてもよい。かかる担体としては、例えば、高分子物質として、水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子、あるいはワックス状物質等が挙げられる。水不溶性高分子としては、エチルセルロース、アクアコート(商品名、旭化成社製)などの水不溶性セルロースエーテル、アクリル酸

エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(例えば、商品名：オイドラギットRS、オイドラギットRS30D、レーム社製)、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体(例えば、商品名：オイドラギットNE30D、レーム社製)などの水不溶性アクリル酸系共重合体などが挙げられる。胃溶性高分子としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどの胃溶性ポリビニル誘導體、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体(例えば、商品名：オイドラギットE、レーム社製)などの胃溶性アクリル酸系共重合体などが挙げられる。腸溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなどの腸溶性セルロース誘導體、メタアクリル酸コポリマーL(例えば、商品名：オイドラギットL、レーム社製)、メタアクリル酸コポリマーLD(例えば、商品名：オイドラギットL30D-55、レーム社製)などの腸溶性アクリル酸系共重合体などが挙げられる。ワックス状物質としては、硬化ひまし油、硬化ヤシ油、牛脂等の固形油脂、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコールが挙げられる。なかでも、pH依存性のない水不溶性高分子が好ましく、さらに好ましくは水不溶性セルロースエーテルまたは水不溶性アクリル酸系共重合体であり、さらにより好ましくはエチルセルロース(最適にはアクアコート(商品名)：エチルセルロース水分散液)またはアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(最適にはオイドラギットRS30D(商品名))である。本発明の担体には、適宜可塑剤を添加することが好ましい。かかる可塑剤としては、例えば、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、オイドラギットNE30D(商品名、レーム社製)等が挙げられる。また、苦味あるいは不快臭を呈さない薬物では流動性を改善すればよく、その場合、上記水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子等の高分子物質、あるいはワックス状物質等の他、水溶性高分子、糖類等を上記担体として用いることができる。かかる担体としては、水溶性高分子として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

ース、ポリビニルピロリドン、コポリビドン、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。ここで用いられる担体の配合量は、薬物の苦味の程度、あるいは流動性の程度により適宜調整することができるが、通常薬物に対し5~300 w/w%であり、好ましくは10~100 w/w%であり、さらに好ましくは20~100 w/w%である。薬物がファモチジンの場合、ファモチジンに対し20~100 w/w%であり、好ましくは30~50 w/w%である。また、本発明に徐放化の望ましい薬物を適用する場合、自体公知の方法により、薬物の放出を制御した粒子となるよう、適当な徐放化処理(例えば特公平7-72129号公報参照)を施すことが好ましい。さらに、本発明錠剤は口腔内において崩壊し溶解することから、口腔粘膜吸収性のある薬物の場合、薬物を口腔吸収させることもできる。

本発明に用いられる稀釈剤としては、本発明に用いられる溶融固化物を形成する糖類より相対的に融点の高いものであり、かつ該稀釈剤を成形し錠剤としたとき口腔内において速やかに崩壊するものであれば特に制限されないが、例えば、本発明に用いられる糖類より相対的に融点の高い糖類、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム等の無機物、結晶セルロース(例えば、商品名：アピセル、旭化成工業社製)などが挙げられる。好ましくは融点の高い糖類である。本発明に用いられる『融点の高い糖類』としては、本発明に用いられる融点の低い糖類より融点の温度差として10℃以上ある糖類であり、さらに好ましくは融点の温度差が20℃以上ある糖類である。加熱装置における設定温度と加熱対象である錠剤温度との差を考慮すれば、融点差のより大きな糖類の選択が好ましい。

本発明に用いられる稀釈剤の配合量としては、薬物の用量および/または錠剤の大きさに応じ適宜調整されるが、本発明に用いられる『融点の低い糖類』が薬物および/または稀釈剤粒子間の架橋を形成することにより、薬物、および稀釈剤からなる錠剤の形状を維持し得る量であれば特に制限されない。かかる配合量については、薬物の用量が小さい場合、配合量を多くし、薬物の用量が大きい場合、配合量を少なくするなどして、所望の大きさの錠剤となるよう適宜調整されるが、通常錠剤1錠あたり20~1000mgであり、好ましくは50~500mgであり、さらに好ましくは100~400mgである。また、錠剤重量に対し10~99.5w/w%であり、好ましくは20~95w/w%である。また、本発明に用いられる稀釈剤の配合割合は、本発明に用

いられる『融点の低い糖類』に対し、好ましくは99.5 : 0.5~75 : 25であり、より好ましくは98 : 2~80 : 20である。

本発明に用いられる融点の低い糖類(以下『糖類』と記すこともある)としては、医薬的に許容され、本発明に用いられる薬物および稀釈剤より相対的に融点の低いものであり、かつ溶融固化し錠剤の形状を維持するものであれば特に制限されないが、好ましくは融点が約80~約180℃の糖類であり、さらに好ましくは約90~150℃の糖類である。かかる糖類としては、例えばグルコース(一水和物、融点83℃)、キシリトール(融点93℃)、トレハロース(二水和物、融点97℃)、ソルビトール(水和物、融点100℃弱)、マルトース(融点102℃)、ソルビトール(融点110℃)、エリスリトール(融点122℃)、グルコース(融点146℃)、マルチトール(融点150℃)、マンニトール(融点166℃)、白糖(融点約170℃)などが挙げられる。かかる糖類としては、グルコース、キシリトール、トレハロース、ソルビトール、マルトース、エリスリトール、マルチトール、マンニトール、白糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上の糖類である。かかる糖類のうち、好ましくはグルコース、キシリトール、トレハロース、ソルビトール、マルトース、エリスリトール、マルチトール、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上の糖類である。最適には、糖類自体が吸湿しにくいため取扱い容易なトレハロース、マルトース、エリスリトール、またはマルチトールであり、とくにトレハロースおよび/またはエリスリトールである。本発明の糖類は、適用される薬物の化学的特性、すなわち薬物の温度に対する安定性を考慮して適宜選択することができる。また、かかる糖類は1種または2種以上組合せて用いることができる。また、これらの糖類は水和物として用いることもできる。水和物と無水和物の融点異なる糖類の場合は、それに応じて加熱温度を適宜設定するとよい。

本発明に用いられる糖類(『融点の低い糖類』)の配合量は、薬物の用量および/または錠剤の大きさに応じ適宜調整されるが、融点の低い糖類の溶融固化物によって薬物および/または稀釈剤粒子間の架橋を形成することにより、薬物、および稀釈剤を含有してなる錠剤の形状を維持し得る量であれば特に制限されない。かかる配合量は、薬物の用量が小さい場合、本発明に用いられる稀釈剤を多くし、また薬物の用量が大きい場合、本発明に用いられる稀釈剤の配合量を少なくするなどして、

所望の大きさの錠剤となるよう適宜調整される。したがって、本発明に用いられる『融点の低い糖類』の配合量は、通常薬物および／または本発明に用いられる稀釈剤の重量に対し、0.5～25w/w%であり、好ましくは2～20w/w%であり、さらに好ましくは、5～10w/w%であるか、もしくは、製剤全体の2～20w/w%である。

本発明に用いられる融点の低い糖類より相対的に『融点の高い糖類』としては、キシリトール(融点93℃)、トレハロース(二水和物、融点97℃)、ソルビトール(水和物、融点100℃弱)、マルトース(融点102℃)、ソルビトール(融点110℃)、エリスリトール(融点122℃)、グルコース(融点146℃)、マルチトール(融点150℃)、マンニトール(融点166℃)、白糖(融点約170℃)、乳糖(融点202℃)などが挙げられる。かかる糖類としては、キシリトール、トレハロース、ソルビトール、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、乳糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上の糖類である。具体例として説明すれば、例えば本発明に用いられる『融点の低い糖類』としてグルコース(一水和物、融点83℃)が使用される場合、『融点の高い糖類』としてキシリトール、トレハロース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、乳糖、またはその水和物が使用できる。また、本発明に用いられる『融点の低い糖類』としてキシリトール(融点93℃)、トレハロース(二水和物、97℃)が使用される場合、『融点の高い糖類』としてソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、乳糖、またはその水和物が使用できる。また、本発明に用いられる『融点の低い糖類』としてエリスリトール(融点122℃)が使用される場合、『融点の高い糖類』としてグルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、または乳糖が使用できる。さらに、本発明に用いられる『融点の低い糖類』としてマルチトール(融点150℃)が使用される場合、『融点の高い糖類』としてマンニトール、白糖、または乳糖が使用できる。さらにまた、本発明に用いられる『融点の低い糖類』として白糖(融点約170℃)が使用される場合、『融点の高い糖類』としては乳糖が使用できる。例示の通り『融点の高い糖類』は、本発明に用いられる糖類として使用される種類に応じて適宜決定される。融点差のより大きな糖類を選択するにあたって、かかる『融点の高い糖類』として、好ましくはグルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、および

乳糖からなる群より選択される1種または2種以上の糖類であり、さらに好ましくはマンニトール、白糖、および乳糖である。これらは1種または2種以上混合し、適宜適量使用する。『融点の高い糖類』において、融点の温度差が小さい場合、錠剤中の本発明に用いられる『融点の低い糖類』および『融点の高い糖類』がともに溶融固化し、錠剤中に含まれる糖類が粒子間架橋を形成するため、錠剤強度が必要以上に増加し、口腔内で速やかに崩壊しないことも懸念される。したがって、融点の温度差がより大きな糖類の選択が、口腔内速崩壊性錠剤を製造する上で好適である。融点の差としては、好ましくは10℃以上、さらに好ましくは20℃以上である。

結合剤は、薬物、稀釈剤、および『融点の低い糖類』、さらに所望により他の医薬賦形剤を造粒し、打錠時にピッキングあるいはスティッキングの現象が認められない程度の一定の粒強度が得られ、成形性を高めるものであれば特に制限されない。かかる結合剤としては、例えば『成形性の高い糖類』または水溶性高分子が挙げられる。ここで『成形性の高い糖類』とは、糖類150mgを直径8mmの杵を用いて打錠圧10乃至50kg/cm<sup>2</sup>で打錠したとき、錠剤の硬度が硬度2kp以上を示すものを意味する(WO95/20380(対応米国特許US 5,576,014、日本特許第3122141)参照)。かかる糖類として、マルトース、マルチトール、ソルビトールなどが挙げられる。好ましくは、加熱溶融によっても結晶性のマルチトールである。水溶性高分子としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、コポリビドン、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。好ましくは、さらに原材料および製剤としての保管時の環境をも考慮して吸湿性の低いヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはコポリビドンであり、最適にはコポリビドンである。

『融点の低い糖類』に配合される『成形性の高い糖類』あるいは水溶性高分子の配合量は、薬物、および『融点の低い糖類』、さらに所望により結合剤以外の医薬賦形剤を造粒し、打錠時にピッキングあるいはスティッキングの現象が認められない程度の一定の粒強度が得られ、成形性を高める量であれば特に制限されない。かかる配合量は錠剤当たり通常0.5~20w/w%である。『成形性の高い糖類』の配合量としては好ましくは2~20w/w%、さらに好ましくは2~10w/w%である。水溶性高分子の配合量としては好ましくは0.5~5w/w%であり、さらに好ましくは0.5~



3w/w%である。

本発明の『融点の低い糖類』、『融点の高い糖類』および結合剤との組合せにおいて、『融点の低い糖類』としてエリスリトールを選択し、『融点の高い糖類』として乳糖および／またはマンニトールを選択し、さらに結合剤(『成形性の高い糖類』)としてマルチトールを選択するか、若しくは、本発明の『融点の低い糖類』としてエリスリトールを選択し、『融点の高い糖類』として乳糖および／またはマンニトールを選択し、さらに結合剤(『水溶性高分子』)としてコポリビドンを選択するのが好ましい。

本発明に用いられる稀釈剤、結合剤以外の医薬賦形剤としては、医薬的に許容され、添加物として使用される各種賦形剤であれば特に制限されない。かかる医薬賦形剤としては、例えば、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤などが挙げられる。かかる医薬賦形剤は1種または2種以上組合せて使用される。

崩壊剤では、例えば、コーンスターチ、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。酸味料では、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤では、例えば、重曹などが挙げられる。人口甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料では、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。着色剤で、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素；ベンガラなどが挙げられる。安定化剤は、薬物ごとに各種検討の上選択される。これらの医薬添加剤は、1種または2種以上組合せて、適宜適量添加することができる。医薬賦形剤の配合量は、通常当業者が製薬的に使用する範囲内であれば特に制限されない。

以下、本発明の口腔内速崩壊性錠剤の製造法にかかる工程、特に製造条件等について詳述に説明する。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤の製造法は、(a) 薬物、稀釈剤、および薬物と稀

釈剤より相対的に『融点の低い糖類』を含む錠剤原料を錠剤の形状を維持するために必要な低圧で成形する工程、(b) 工程 (a) で得られた成形物を、該融点の低い糖類が溶融する温度以上に加熱する工程、(c) 工程 (b) で得られた成形物を、溶融した融点の低い糖類が固化する温度以下に冷却する工程からなる。

#### 工程(a)：成形工程

本発明において『錠剤原料』は、薬物、稀釈剤、および薬物と稀釈剤より相対的に融点の低い糖類が、製薬的に均一に分散されている状態のものであれば特に制限されない。かかる『錠剤原料』は、例えば、物理混合、噴霧乾燥法、または、流動層造粒、攪拌造粒法、転動造粒法などの各種造粒法を用いて調製することができる。中でも生産性の面から流動層造粒法が好ましい。流動層造粒法においては、例えば、稀釈剤に対し、本発明に用いられる『融点の低い糖類』を結合剤として、製薬的に許容される溶媒に溶解および／または懸濁した溶液を噴霧して被覆および／または造粒し、『錠剤原料』を調製する方法が挙げられる。また、『融点の低い糖類』を粒子および／または粉末として薬物および／または稀釈剤と混合し、『成形性の高い糖類』または水溶性高分子の溶液を用いて造粒し、『錠剤原料』を調製する方法が挙げられる。このとき薬物の配合は、例えば、本発明に用いられる『融点の低い糖類』を含有してなる造粒品と製薬的に均一に混合することにより『錠剤原料』を調製する工程、または、薬物と稀釈剤との混合物に対し、本発明に用いられる『融点の低い糖類』を結合剤として、製薬的に許容される溶媒に溶解および／または懸濁した溶液を噴霧して被膜および／または造粒し『錠剤原料』を調製する工程などを用いて行うことができる。また、『融点の低い糖類』を粒子および／または粉末として薬物および稀釈剤と混合し、『成形性の高い糖類』または水溶性高分子の溶液を用いて造粒し、『錠剤原料』を調製する方法が挙げられる。さらに、薬物は、国際公開パンフレット WO02/02083A1(US Patent Application Serial No. 90/896,820：優先権US Provisional Patent Application Serial No. 60/215,292)に記載の方法にて、噴霧乾燥法により調製された流動性が改善された薬物粒子、または、苦味マスキングされた粒子として用いてもよい。

本発明において『成形』は、自体公知の方法で行われるが、錠剤の形状を維持さ

せるため必要最小限の圧力以上で錠剤の形状とする方法であれば特に制限されない。かかる『成形』は、先の『錠剤原料』に滑沢剤などを配合後、例えば単発打錠機またはロータリー打錠機等通常の打錠機を用いて行うことができる。このとき打錠圧は、通常 25～800kg/杵であり、好ましくは 50～500kg/杵であり、さらに好ましくは50～300kg/杵である。

#### 工程 (b) : 加熱工程

本発明において『加熱』は、自体公知の方法で行われるが、工程(a)で得られる成形物を、本発明に用いられる『融点の低い糖類』の融点以上の温度にすることができる方法であれば特に制限されない。また、本発明に用いられる糖類の一部を融解、溶融させるものも本発明に含まれる。かかる『加熱』工程は、例えば、通風オーブンを用いて行うことができる。温度条件は、本発明に用いられる『融点の低い糖類』の種類によって適宜決定されるが、通常本発明において用いられる『融点の低い糖類』の融点以上、稀釈剤の融点以下であれば特に制限されない。本発明に用いられる『融点の低い糖類』を使用する場合、約80～約180℃であり、好ましくは約90～約150℃である。時間条件は、用いる糖類の種類、所望する錠剤強度、口腔内崩壊性によって適宜決定されるが、通常0.5～120分であり、好ましくは1～60分であり、さらに好ましくは2～30分である。また、『加熱』および『冷却』工程は、以下に示す『加湿』および『乾燥』工程の後に施すこともできる。

#### 工程 (c) : 冷却工程

本発明において『冷却』とは、自体公知の方法により行われるが、本発明に用いられる融点の低い糖類が溶融した後、固化する方法であれば特に制限されない。かかる『冷却』は、例えば室温下での放置や、冷蔵庫等の低温環境下での保存を用いて行うことができる。

本発明において、冷却工程を経て、溶融固化した本発明に用いられる融点の低い糖類が非晶質となり、吸湿により錠剤強度が低下する場合、すなわち、本発明に用いられる糖類として、グルコース、ソルビトール、マルトース、またはトレハロースを使用する場合、以下の加湿乾燥する工程を採用することが望ましい。加湿乾燥する工程を採用することにより、加熱により非晶質化した糖類を結晶化させること

により安定な錠剤とすることができる。また、非晶質化状態を安定的に維持できる方法、例えば非透湿性材料からなる適当な包装資材内に封入することにより安定な製剤とすることもできる。

本発明において『加湿』は、加湿工程の次工程である乾燥工程と組合せて実施される時、本発明に用いられる糖類が非晶質化から結晶化する方法であれば特に制限されない。かかる『加湿』方法は、薬物、本発明に用いられる融点の低い糖類、および本発明に用いられる稀釈剤を含む混合物の見かけの臨界相対湿度により決定されるが、通常かかる混合物の臨界相対湿度以上に加湿する。例えば、湿度として30～100RH%であり、好ましくは50～90RH%である。このときの温度は15～50℃であり、好ましくは20～40℃である。処理時間は1～36時間であり、好ましくは12～24時間である。

本発明において『乾燥』は、加湿により吸収した水分を除去する方法であれば特に制限されない。かかる『乾燥』工程としては、通常10～100℃であり、好ましくは20～60℃であり、さらに好ましくは25～40℃である。処理時間は0.5～5時間であり、好ましくは1～3時間である。

かくして得られた本発明の口腔内速崩壊性錠剤は多孔性構造を有している。ここで、多孔性構造とは、通常空隙率が約20～約80%であり、好ましくは約20～約50%であり、さらに好ましくは約30～約50%のものを意味する。本発明の錠剤は、糖類の熔融固化物により架橋を形成することにより、多孔性構造を維持し口腔内での速やかな崩壊性を維持した上で、自動分包機に耐え得る錠剤硬度および磨損度を有することができる。

### 図面の簡単な説明

図1は、本発明錠剤の加熱処理前後における糖類の状態を示す模式図であるが、本発明はこれら図面に限定されるものではない。

図1-(A)は、『融点の低い糖類』(低融点の糖類)が、例えば『融点の高い糖類』(高融点の糖)などの稀釈剤とともに錠剤中に均一に配合され、加熱処理前の状態を示す模式図である。

図1-(B)は、加熱処理後の状態を示す模式図であり、熔融/固化した本発明の『融

点の低い糖類』(低融点の糖類)が、例えば『融点の高い糖類』(高融点の糖)などの稀釈剤の粒子間を結合させ、その結果として物理的な強度を向上させたものと考えられる。この状態を錠剤全体としてとらえると錠剤強度の向上として現れる。ここで均一に配合されるとは、粒子レベルで観察した場合には、各成分が粒子として存在し、平均的に分散して存在していないようにみえる状態であっても、錠剤全体としては、各成分が平均的に分散して存在する状態であることを意味する。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げてさらに本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、本発明について以下の実施例では、錠剤強度、磨損度および口腔内崩壊時間を評価しているが、これら評価項目は薬物添加の影響が少ないと考えられるため、薬物の含まれないものもある。

#### 評価方法

以下、本発明の口腔内速崩壊性錠剤の評価方法について、説明する。

[硬度試験] Schleuniger錠剤硬度計(シュロイニゲル社製)を用いて測定した。試験は5錠で行い、その平均値を示す。錠剤の硬度は、錠剤を砕くに要する力(単位kp)で表され、数値が大きいほど錠剤は強い。

[磨損度] 磨損試験器(型番 PTFR-A, PHARMA TEST社製)を用いて測定した。磨損度は6gの錠剤を取り、25rpmの回転速度にて100回転後の錠剤の重量損失の百分率で表され、その値が小さいほど錠剤表面は強い。

#### [口腔内崩壊試験]

健康な成人男子の口腔内に水分を口に含まず口腔内に本発明錠剤を含ませ、錠剤が唾液のみで完全に崩壊し溶解するまでの時間を測定した。

#### [空隙率]

錠剤の空隙率を以下の計算式(I)により算出し、5錠の平均を記載した。

$$\text{空隙率} = \frac{V - (W / \rho)}{V} \times 100 \quad \text{式 (I)}$$

(V : 錠剤の体積 W : 錠剤の重量 ρ : 錠剤を構成する粉体の比重)

## 〔試験例 1〕 糖類の加熱処理による溶融の確認およびその結晶形変化

## (方法)

糖類としてトレハロース(林原商事(株)製)、マルトース(商品名Sunmalt-S、林原商事(株)製)、ソルビトール、白糖、マンニトール(東和化成工業(株)製)、エリスリトール(林原商事(株)製)、キシリトール(東和化成工業(株)製)を乳鉢で十分に粉碎した後、ガラスシャーレに移し、プログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて140℃で5分間加熱処理した。

糖類の融解は目視にて確認した。融解した糖類は室温まで放冷後、再び乳鉢を用いて粉碎し、示差走査熱量分析装置(以下DSCと略記)測定を行い結晶形について評価した。

マルトースはさらに恒温恒湿機(タバイエスペック(株)製、PR-35C)を用いて25℃75%RH条件下で一夜加湿処理した後、DSC測定を行った。さらに、マンニトール/マルトース(9/1)、マンニトール/トレハロース(9/1)の物理混合品を調製し、加熱処理前、加熱処理後、加熱処理後加湿処理を行ったもののDSC測定をそれぞれ行い、結晶形を評価した。

## (結果)

加熱処理により、トレハロース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、エリスリトールは融解することが確認された。一方、白糖、マンニトールは融解が認められなかった。融解した糖類について、トレハロース、マルトースは結晶由来の吸熱ピークが消失し、非晶質化したことが確認された。また、非晶質化した糖を加湿処理することにより、非晶質化した糖の再結晶化も確認された。これに対し、キシリトール、エリスリトールは加熱前とほぼ同様の吸熱ピークが存在することから、結晶化が確認された。マンニトール/マルトース、マンニトール/トレハロースの物理混合品については、いずれも本発明に用いられる『融点の低い糖類』のピークのみが消失し、非晶質化したことが確認された。また、加湿処理後は本発明に用いられる『融点の低い糖類』のピークが現れ、再結晶化したことが確認された。

## (考察)

本試験例で使用した糖類を140℃で加熱処理した際の融解性について評価した。

その結果、『融点の低い糖類』では融解が認められ、『融点の高い糖類』では外見上何ら変化を認めなかった。また、物理混合品の加熱処理によって、『融点の低い糖類』の吸熱ピークのみが消失していることから、『融点の低い糖類』のみが融解していると考えられた。すなわち、これらの混合物において、『融点の低い糖類』のみを融解させ、『融点の高い糖類』粒子を固着させることが可能であると考えられた。また、溶融によって糖類が非晶質化した場合は、加湿処理によって再び結晶となることが明らかとなった。したがって、融点の低い糖類が非晶質化し、保存時の吸湿等によって硬度低下等が懸念される場合、結晶化による安定性向上が適用できることが明らかとなった。

[試験例2] モデル錠剤(マンニトール/マルトース)の硬度上昇に関する検討  
(方法)

モデル錠剤A(以下、錠剤A)は以下のように調製した。マンニトール450gを篩い(20Mesh)で篩過し、マルトース水溶液(20 w/w %)250gを結合剤として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウムを0.5%w/w添加し、混合後ロータリー打錠機を用いて1錠あたり約200 mgの錠剤を製した。打錠圧は錠剤の硬度が約1kpとなるよう適宜調整したが、およそ0.1 t/punchであった。錠剤Aは以下のように加熱/加湿処理した(1群:加熱処理のみ、2群:加熱処理後、加湿処理、3群:加湿処理後、加熱処理、もう一度加湿処理)。各工程の処理条件は、加熱処理は、プログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて140℃にて5分間、加湿処理は、恒温恒湿機(タバイエスペック株製、PR-35C)を用いて25℃75%RH条件下で18時間加湿後、30℃40%RH条件下で3時間乾燥である。また、各工程において適宜、DSC測定を行い、結晶形を評価した。なお、1群について、25℃60%RH条件で安定性を評価した。

(結果)

錠剤Aにおいて、加熱処理のみ(1群)では、約4倍の硬度上昇が認められたが、その後の安定性評価(25℃60%RH条件)では、硬度低下が観察された(表1)。加熱処理後の錠剤AにおいてDSC測定を行ったところ、マルトースが非晶質化していることが確認され、非晶質マルトースによる吸湿が硬度低下の原因と考えられた。非晶質化したマルトースを結晶化させる目的で加湿処理を施した錠剤(2群)についてDSC

測定を行ったが、結晶化は認められなかった。また、3群については、1回目の加湿処理でマルトースの結晶化が認められた。これを加熱処理することでマルトース結晶由来のピークが消失することから、錠剤においてもマルトースの溶融が起こっていることが確認された。なお、これをもう一度加湿処理してもマルトースの結晶化は認められなかった。

表1 本発明錠剤の硬度変化 (kp)

	錠剤A(1群)
加熱処理前	1.2
加熱処理後	5.7
25℃60%保存後1hr	0.3
2 hr	0.1
4 hr	0.3
8 hr	0.0
24 hr	0.2
120 hr	0.2

(考察)

錠剤Aは加熱処理によって硬度が上昇することが認められた。この硬度上昇はDSC測定において結晶マルトースのピークが消失すること(3群)から、『融点の低い糖類』の溶融により『融点の高い糖類』粒子の強固な固着が起こったものによると考えられた。

非晶質化したマルトースは臨界相対湿度が低く、吸湿による硬度低下が懸念されたため、25℃60%RH条件での安定性を確認した。その結果、錠剤A(1群)の硬度低下が観察された。マルトースを結晶化させることで臨界相対湿度を高め、安定性を向上させるため、加熱処理した錠剤を加湿処理することを試みた(2群)。しかし、マルトース結晶由来のピークは認められず、結晶化はほとんど起こらなかった。試験例1で示したように、物理混合品では結晶化が認められたことから、錠剤においては表面積が相対的に小さくなっていることで結晶化が遅延していると考えられた。したがって、マルトースを本発明の糖類として用いた場合、例えば非透湿性包装資材内に封入すれば、上昇した錠剤強度を維持する製剤を提供することができる。



〔試験例3〕モデル錠剤(マンニトール/トレハロース、マンニトール/エリスリトール)の硬度上昇に関する検討

(方法)

モデル錠剤BおよびCを以下のように調製した。マンニトール450gを篩い(20Mesh)で篩過し、トレハロース水溶液(モデル錠剤B、以下錠剤B)またはエリスリトール水溶液(モデル錠剤C、以下錠剤C)(20 w/w %) 250gを結合剤として流動層造粒機を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウムを0.5% w/w添加し、混合後ロータリー打錠機を用いて1錠あたり約200mgの錠剤を製した。打錠圧は錠剤の硬度が約1kpとなるよう適宜調整したが、錠剤Bはおよそ0.1t/punch、錠剤Cはおよそ0.25t/punchであった。モデル錠剤は以下のように加熱/加湿処理した(1群:加熱処理のみ、2群:加熱処理後、加湿処理、3群:加湿処理)。なお、錠剤Bの加熱処理条件は140℃9分、錠剤Cの加熱処理条件は140℃5分であり、加湿処理条件は試験例2と同様である。これらの錠剤の25℃60%RH放置における硬度、磨損度および口腔内崩壊時間の安定性を24時間まで評価した。また、各工程において適宜、DSC測定を行い、結晶形を評価した。

(結果)

錠剤B、Cとも加熱処理により、2.5~8倍の硬度上昇が観察された(表2、3)。この時点で、DSCを用いて結晶形を評価したところ、錠剤Bのトレハロースは非晶質、錠剤Cのエリスリトールは結晶であった。錠剤Bの25℃60%RH条件での安定性を評価したところ、錠剤Bでは吸湿によると思われる一過性の硬度低下が観察された(表2、1群)。しかし、この硬度低下は24時間でほとんど回復した。これに伴い、トレハロースの結晶化が起きていることをDSCで確認した。加熱処理後、意図的に結晶化を促進する目的で加湿処理した2群については、硬度低下はほとんど起こらず、安定であることが示された。なお、2群の結晶化については、従来の製造法である、加湿処理のみで作成した3群とほぼ同様であった。従って、錠剤Bにおいては、加熱処理/加湿処理を用いることで、単なる加湿処理に比べ、特性に優れた錠剤を得ることが可能であることが明らかとなった。錠剤Cにおいては、エリスリトールが結晶であるため、吸湿はほとんど起こらず、25℃60%RH条件でほぼ安定であることが示された(表3)。従って、加熱後の加湿処理(2群)は行わなかった。エ

リスリトールは結晶性の糖であるため、単なる加湿処理では硬度上昇はほとんど起こらなかった(表3、3群)。

表2 本発明錠剤(錠剤B)の特性値

処理群	1群			2群			3群		
	硬度(kp)	磨損度(%)	vivo(s)	硬度(kp)	磨損度(%)	vivo(s)	硬度(kp)	磨損度(%)	vivo(s)
加熱前	0.8	4.80	13	0.8	4.80	13	0.8	4.80	13
加熱後	6.4	0.66	23	6.4	0.66	23	↓	↓	↓
加湿処理後	↓	↓	↓	5.9	0.88	28	3.2	1.53	17
25°C60%1hr	5.2	—	—	5.7	—	—	3.1	—	—
2 hr	1.6	—	—	5.9	—	—	3.1	—	—
4 hr	1.5	—	—	6.2	—	—	3.4	—	—
8 hr	4.9	—	—	6.1	—	—	3.1	—	—
24 hr	5.6	0.92	20	5.2	0.90	27	2.5	1.57	20

表3 本発明錠剤(錠剤C)の特性値

処理群	1群			3群		
	硬度(kp)	磨損度(%)	vivo(s)	硬度(kp)	磨損度(%)	vivo(s)
加熱前	2.1	1.34	24	2.1	1.34	24
加熱後	5.2	0.81	30	↓	↓	↓
加湿処理後	↓	↓	↓	2.3	1.03	32
25°C60%1hr	4.6	—	—	3.4	—	—
2 hr	5.7	—	—	3.6	—	—
4 hr	7.5	—	—	2.6	—	—
8 hr	4.0	—	—	2.9	—	—
24 hr	4.6	0.72	45	2.5	1.00	20

(考察)

トレハロースは成形性が高く、非晶質になる糖類である。本試験例の結果、トレハロースは25°C60%RH条件および従来の加湿乾燥条件で容易に結晶化することが明らかとなった。また、トレハロースを結晶化させた後は、25°C60%RH条件で安定であった。したがって、加熱処理を用いた口腔内速崩壊性錠剤の調製において、

トレハロースは有用な糖類のひとつであることが示された。

エリスリトールは成形性が低くかつ結晶性の糖であり、従来の方法では結合剤として機能しない糖類であるが、本発明においては融点が低いため、溶融を起こし、錠剤強度を上昇させることに成功した。本来の性質が結晶性の糖であるため、加湿処理等による結晶化操作が不要であり、生産性向上においても有用である。

#### 実施例 1 (前記試験例 3、錠剤B、1群)

マンニトール(東和化成工業(株)製)450gを篩い(20mesh)で篩過後、トレハロース(林原商事(株)製)水溶液(20w/v%)250gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.1t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した(( $\phi$ 8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.8kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で9分間加熱し、その後、室温にて30分間放置した。このとき、トレハロース結晶由来の吸熱ピークの消失をDSCを用いて確認し、トレハロースが非晶質であることを確認した。続いて、本錠剤を恒温恒湿機(タバイエスペック(株)製、PR-35C)を用いて25℃/75%RHの加温、加湿下に18時間保存した。その後、30℃(湿度40%)で3時間乾燥し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度6.4kp (n=5)、磨損度0.66% (100回転)、口腔内崩壊時間20秒 (n=1)、空隙率30.6%を示した。また、得られた錠剤において、DSCを用いて測定した結果、トレハロース結晶由来の吸熱ピークが認められ、トレハロースが結晶化したことが確認された。

#### 比較例 1 (前記試験例 3、錠剤B、3群)

実施例 1と同様に、造粒、打錠して製した錠剤を加熱せずに、恒温恒湿機(タバイエスペック(株)製、PR-35C)を用いて25℃/75%RHの加温、加湿下に18時間保存した。その後、30℃(湿度40%)で3時間乾燥した。得られた錠剤は硬度3.2kp (n=5)、磨損度1.53% (100回転)、口腔内崩壊時間17秒 (n=1)、空隙率30.6%を示した。この結果から、本発明錠剤は、加湿乾燥のみで製した錠剤と比して、速い口腔内崩壊時間を維持したまま、硬度、磨損度の点で優れた性質を有することが明らかとなった。

### 実施例 2 (前記試験例 3、錠剤C、1群)

マンニトール(東和化成工業(株)製) 450 gを篩い(20mesh)で篩過後、エリスリトール(林原商事(株)製)水溶液(20w/v%) 250 gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.25t/杵にて1錠あたり200 mgの錠剤を製した(( $\phi$  8.5 mm、10.2 mmR)、錠剤硬度1.0kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で2分間加熱し、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度5.2kp (n=5)、磨損度0.81% (100回転)、口腔内崩壊時間30秒 (n=1)、空隙率25.5%を示した。

### 比較例 2 (試験例 3、錠剤C、3群)

実施例 2と同様に、造粒、打錠して製した錠剤を加熱せずに、恒温恒湿機(タバイエスペック(株)製、PR-35C)を用いて25℃/75%RHの加温、加湿下に18時間保存した。その後、30℃(湿度40%)で3時間乾燥した。得られた錠剤は硬度2.3kp (n=5)、磨損度1.03% (100回転)、口腔内崩壊時間32秒 (n=1)、空隙率25.5%を示した。この結果から、本発明錠剤は、加湿乾燥のみで製した錠剤と比して、速い口腔内崩壊時間を維持したまま、硬度、磨損度の点で優れた性質を有することが明らかとなった。

### 実施例 3

ファモチジン1500g、アクアコート(商品名、旭化成製)2000g、トリアセチン150g及び精製水700gを混合し懸濁液を調製した。この懸濁液をスプレードライヤー(大川原化工機製、L-8)にて、噴霧液量30g/min、吸気温度120℃、ディスク回転数8000rpmにて噴霧乾燥し、ファモチジン粒子を得た。この時、平均粒子径は91 $\mu$ mであった。別に、マンニトール(東和化成工業製) 4578.6g、アスパルテーム(味の素製)60g、ペパーミントフレーバー粉末(長谷川香料製)165.2gを流動層造粒機(フロイント産業製、FLO-5)中にて、244.2gのマルトース(林原商事、商品名：サンマルトS)を含む15%w/w水溶液にて造粒した。この造粒品3385.2gに得られたファモチジン粒子574.8g及びステアリン酸カルシウム40gを混合後、ロータリー打錠機を用いて1錠あたりファモチジン20mgを含む200mgの錠剤を製した。つぎに、この錠剤を恒温恒湿機(タバイエスペック製、PR-35C)を用いて25℃/75%RHの加温、加湿下に24時間保存した。その後、30℃40%RHで3時間乾燥した。得られた

錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で2分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度5.9kp (n=5)、磨損度0.14%(100回転)、口腔内崩壊時間15秒 (n=1)、空隙率25.5%を示した。

#### 比較例 3

実施例 3 と同様に、造粒、打錠、加湿乾燥して錠剤を得た。加熱を行わずに得られた錠剤は硬度3.7kp (n=5)、磨損度0.38%(100回転)、口腔内崩壊時間15秒 (n=1)、空隙率25.5%を示した。この結果から、本発明錠剤は、加湿乾燥のみで製した錠剤と比して、速い口腔内崩壊時間を維持したまま、硬度、磨損度の点で優れた性質を有することが明らかとなった。

#### 実施例 4

マンニトール(東和化成工業(株)製)450 gを篩い(20mesh)で篩過後、マルトース(商品名 Sunmalt-S、林原商事(株)製)水溶液(20w/v%) 250 gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.15 t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度1.2kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で5分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度6.9kp (n=5)、磨損度0.39%(100回転)、口腔内崩壊時間22秒 (n=1)、空隙率35.6%を示した。

#### 実施例 5

マンニトール(東和化成工業(株)製)475 gを篩い(20mesh)で篩過後、マルトース(商品名 Sunmalt-S、林原商事(株)製)水溶液(20w/v%) 125 gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.1t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度1.0kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で5分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度7.8kp (n=5)、磨損度0.67%(100回転)、口腔内崩壊時間23秒 (n=1)、空隙率

33.2%を示した。

#### 実施例 6

マンニトール(東和化成工業(株)製)400gを篩い(20mesh)で篩過後、マルトース(商品名 Sunmalt-S、林原商事(株)製)水溶液(20w/v%)500gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.03t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.9kp(n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で5分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度4.4kp(n=5)、口腔内崩壊時間20秒(n=1)、空隙率42.7%を示した。

#### 実施例 7

マンニトール(東和化成工業(株)製)490gを篩い(20mesh)で篩過後、マルトース(商品名 Sunmalt-S、林原商事(株)製)水溶液(15w/v%)67gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.1t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.8kp(n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度3.9kp(n=5)、口腔内崩壊時間20秒(n=1)、空隙率29.3%を示した。

#### 実施例 8

マンニトール(東和化成工業(株)製)450gを篩い(20mesh)で篩過後、エリスリトール(林原商事(株)製)およびマルチトール(林原商事(株)製)水溶液(各々7.5w/v%、全体として15w/v%)333gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.04t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.9kp(n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、120℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度4.8kp(n=5)、磨損度0.3%以下(100回転)、口腔内崩壊時間20秒(n=1)、空隙率32.2%を示した。

## 実施例 9

乳糖(フロイント産業(株)製)450gを篩い(20mesh)で篩過後、マルチトール(林原商事(株)製)水溶液(20w/v%)250gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.03t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した(( $\phi$  8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.9kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、160℃で2.5分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度5.6kp (n=5)、磨損度0.3%以下(100回転)、口腔内崩壊時間27秒(n=1)、空隙率42.1%を示した。

## 実施例 10

マンニトール(東和化成工業(株)製)900gを篩い(20mesh)で篩過後、エリスリトール(林原商事(株)製)水溶液(20w/v%)400gおよびマルチトール(林原商事(株)製)水溶液(15w/v%)133.3gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にショ糖脂肪酸エステル(三菱化学フーズ(株)製)1%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり200mgの錠剤を製した(( $\phi$  8.5mm、9.0mmR)、錠剤硬度0.4kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、表4に示す各条件で加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た(空隙率34.1%)。得られた錠剤の特性値も表4に示す。

表4 実施例10における加熱処理条件と錠剤特性値

処理温度 /時間		5min	10min	20min	30min	60min
120℃	硬度(kp)	3.3	5.6	5.6	5.0	5.5
	磨損度(%)	0.31	0.17	0.12	0.08	0.15
	口腔内崩壊時間(sec)	12	17	16	17	16
130℃	硬度(kp)	4.6	6.2	6.4		
	磨損度(%)	0.39	0.24	0.23		
	口腔内崩壊時間(sec)	13	16	20		
140℃	硬度(kp)	6.3	7.6			
	磨損度(%)	0.15	0.10			
	口腔内崩壊時間(sec)	13	29			

## 実施例 1 1

アセトアミノフェン（吉富ファインケミカル（株）製）250g及びマンニトール（東和化成工業（株）製）200gを篩い（24mesh）で篩過後、エリスリトール（林原商事（株）製）水溶液（20w/v%）200gおよびマルチトール（林原商事（株）製）水溶液（15w/v%）66.7gを結合剤として噴霧し、流動層造粒機（大川原製作所製）を用いて造粒した。この造粒物にショ糖脂肪酸エステル（三菱化学フーズ（株）製）1%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり200mgの錠剤を製した（φ8.5mm、9mmR）、錠剤硬度0.4kp(n=5)。次にこの錠剤をプログラムオープン（型番MOV-112P、サンヨー社製）を用いて、120℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度6.9kp(n=5)、磨損度0.23%(100回転)、口腔内崩壊時間26秒(n=1)、空隙率29.6%を示した。

## 実施例 1 2

炭酸カルシウム（日東粉化工業（株）社製）250gおよびマンニトール（東和化成工業（株）製）200gを篩い（24mesh）で篩過後、バーチカルミキサーに仕込み、水40gを加えて混合した。これを篩い（16mesh）で篩過後、エリスリトール（林原商事（株）製）水溶液（20w/v%）200gおよびマルチトール（林原商事（株）製）水溶液（15w/v%）66.7gを結合剤として噴霧し、流動層造粒機（大川原製作所製）を用いて造粒した。この造粒物にショ糖脂肪酸エステル（三菱化学フーズ（株）製）1%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり400mgの錠剤を製した（φ9.5mm、11.4mmR）、錠剤硬度0.4kp(n=5)。次にこの錠剤をプログラムオープン（型番MOV-112P、サンヨー社製）を用いて、130℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度4.6kp(n=5)、磨損度0.48%(100回転)、口腔内崩壊時間25秒(n=1)、空隙率44.9%を示した。

## 実施例 1 3

マンニトール（東和化成工業（株）製）450gおよびエリスリトール（林原商事（株）製）40gを篩い（20mesh）で篩過後、コポリビドン（Kollidon VA64、BASF社製）水溶液（5w/v%）200gを結合剤として流動層造粒機（大川原製作所製）を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり200mgの錠剤を製した（φ8.5mm、10.2mmR）、錠剤硬度0.6kp(n=5)。



次にこの錠剤をプログラムオープン(型番MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、120℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度7.3kp (n=5)、磨損度0.20% (100回転)、口腔内崩壊時間18秒 (n=1)、空隙率36.9%を示した。

#### 実施例 1 4

マンニトール(東和化成工業(株)製)475gおよびエリスリトール(林原商事(株)製)15gを篩い(20mesh)で篩過後、コポリビドン (Kollidon VA64、BASF社製) 水溶液 (5w/v%) 200gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ 8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.7kp(n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、120℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度6.2kp (n=5)、磨損度0.37% (100回転)、口腔内崩壊時間15秒 (n=1)、空隙率36.7%を示した。

#### 実施例 1 5

アセトアミノフェン (吉富ファインケミカル (株) 製) 350g、マンニトール(東和化成工業(株)製)100gおよびエリスリトール(林原商事(株)製)40gを篩い(20mesh)で篩過後、コポリビドン (Kollidon VA64、BASF社製) 水溶液 (5w/v%) 200gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ 8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.8kp(n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、120℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放置し、本発明錠剤を得た。得られた錠剤は硬度8.3kp (n=5)、磨損度0.36% (100回転)、口腔内崩壊時間31秒 (n=1)、空隙率31.0%を示した。

#### 比較例 4

マンニトール(東和化成工業(株)製) 360gを篩い (20mesh)で篩過後、マルチトール(林原商事(株)製)水溶液 (20w/v%) 200gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロ

ロータリー打錠機を用いて打錠圧約0.1t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度4.6kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、140℃で2分間加熱し、その後、室温にて30分間放冷した。得られた錠剤は硬度4.0kp (n=5)、空隙率33.2%であり、マルチトールの融点(150℃)以下の加熱処理では硬度上昇が認められなかった。

#### 比較例 5

マンニトール800gに対し、水50gを用い、バーチカル造粒機で造粒した。造粒物を乾燥した後、284.7gに対し、PEG6000を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.3g配合し、ロータリー打錠機にて、打錠圧約0.1t/杵にて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.4kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、70℃で1時間加熱し、その後、室温にて30分間放置した。得られた錠剤は硬度5.1kp (n=5)、磨損度0.37%(100回転)、口腔内崩壊時間60秒以上(n=1)、空隙率22.8%を示した。この結果から、PEG6000を結合剤とし、溶融させ製した錠剤において、本発明品と同等の硬度を有する場合には、口腔内崩壊時間が大きく遅延し、速崩壊性錠剤としての性質を有しないことが明らかとなった。

#### 比較例 6

マンニトール(東和化成工業(株)製)490gを篩い(20mesh)で篩過後、コポリビドン(Kollidon VA64、BASF社製)水溶液(5w/v%)200gを結合剤として流動層造粒機(大川原製作所製)を用いて造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を配合し、ロータリー打錠機を用いて1錠あたり200mgの錠剤を製した((φ8.5mm、10.2mmR)、錠剤硬度0.8kp (n=5))。次にこの錠剤をプログラムオープン(型番 MOV-112P、サンヨー社製)を用いて、120℃で10分間加熱し、その後、室温にて30分間放冷した。得られた錠剤は硬度1.1kp (n=5)、空隙率36.5%であり、エリスリトールを含まない錠剤では加熱処理での硬度上昇が認められなかった。

### 産業上の利用の可能性

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、従来の口腔内速崩壊性錠剤に比し、口腔内における崩壊時間を延長させることなく、錠剤強度を高め、特に磨損度を低く抑え、通

常の経口医薬用錠剤とほぼ同じ特性を兼ね備えたものであるので、自動分包機に適用することができる。また、本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、用量の大きな薬物にも適用することができる。さらに、本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、通常 of 経口医薬用錠剤と同様に、口腔内で崩壊させることなく服用することや、水と一緒に服用することもできる。さらにまた、本発明の錠剤をコップなどに入れた水などに溶解した後、服用することもできる。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤およびその製造方法は、通常 of 打錠機により製造され、種々の薬物に適用することができるので、汎用性の高い製剤技術である。

## 請 求 の 範 囲

1. 薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなり、該融点の低い糖類が錠剤中に均一に配合され、前記薬物および／または前記稀釈剤粒子を、該融点の低い糖類の溶融固化物により架橋を形成してなる口腔内速崩壊性錠剤。
2. 融点の低い糖類が、薬物および稀釈剤より10℃以上融点の低いものである請求の範囲1に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
3. 融点の低い糖類が、キシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上である請求の範囲1または2に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
4. 融点の低い糖類の配合量が、薬物および／または稀釈剤に対し0.5～25 w/w%である請求の範囲1～3のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
5. さらに、結合剤が配合されてなる請求の範囲1～4のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
6. 稀釈剤が請求の範囲1～4に記載された融点の低い糖類より相対的に融点の高い糖類である請求の範囲1～5のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
7. 請求の範囲6に記載された融点の高い糖類が、キシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、乳糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上である請求の範囲6に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
8. 請求の範囲7に記載された融点の高い糖類が、マンニトール、白糖、乳糖、およびその水和物からなる群より選択される1種または2種以上である請求の範囲7に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
9. 融点の低い糖類がトレハロースおよび／またはエリスリトールであり、かつ融点の高い糖類がマンニトールおよび／または乳糖である請求の範囲1～8のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
10. 融点の低い糖類がエリスリトールであり、かつ融点の高い糖類がマンニトール

ルである請求の範囲9記載の口腔内速崩壊性錠剤。

11. 結合剤としてその一部が、成形性の高い糖類および／または水溶性高分子である請求の範囲5記載の口腔内速崩壊性錠剤。

12. 結合剤がマルチトールおよび／またはコポリビドンである請求の範囲11記載の口腔内速崩壊性錠剤。

13. 空隙率が10～80%である請求の範囲1～12のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤。

14. 空隙率が20～50%である請求の範囲13記載の口腔内速崩壊性錠剤。

15. 錠剤硬度が3kp以上であり、かつ磨損度が1%以下である請求の範囲1～14のいずれか1項に記載の口腔内速崩壊性錠剤。

16. 錠剤硬度が4kp以上であり、かつ磨損度が0.8%以下である請求の範囲15記載の口腔内速崩壊性錠剤。

17. 磨損度が0.5%以下である請求の範囲16記載の口腔内速崩壊性錠剤。

18. 薬物の配合量が、錠剤重量に対し治療上有効量以上80w/w%以下である請求の範囲1～17記載の口腔内速崩壊性錠剤。

19. 薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含有してなる錠剤の製造法において、(a) 薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を含む錠剤原料を錠剤の形状を維持するために必要な低圧で成形する工程、(b) 工程(a)で得られた成形物を、該融点の低い糖類が溶融する温度以上に加熱する工程、(c) 工程(b)で得られた成形物を、溶融した融点の低い糖類が固化する温度以下に冷却する工程からなる口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

20. 請求の範囲19に記載された(a)の工程において、薬物、稀釈剤、および前記薬物と前記稀釈剤より相対的に融点の低い糖類を物理混合して錠剤原料とする請求の範囲19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

21. 請求の範囲19に記載された(a)の工程において、融点の低い糖類が製薬的に許容される溶媒に溶解および／または懸濁され結合剤として噴霧して被覆および／または造粒し錠剤原料とする請求の範囲19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

22. 請求の範囲19に記載された(a)の工程において、融点の低い糖類を粒子および

／または粉末として薬物および稀釈剤と混合し、結合剤溶液を用いて造粒し、錠剤原料とする請求の範囲21記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

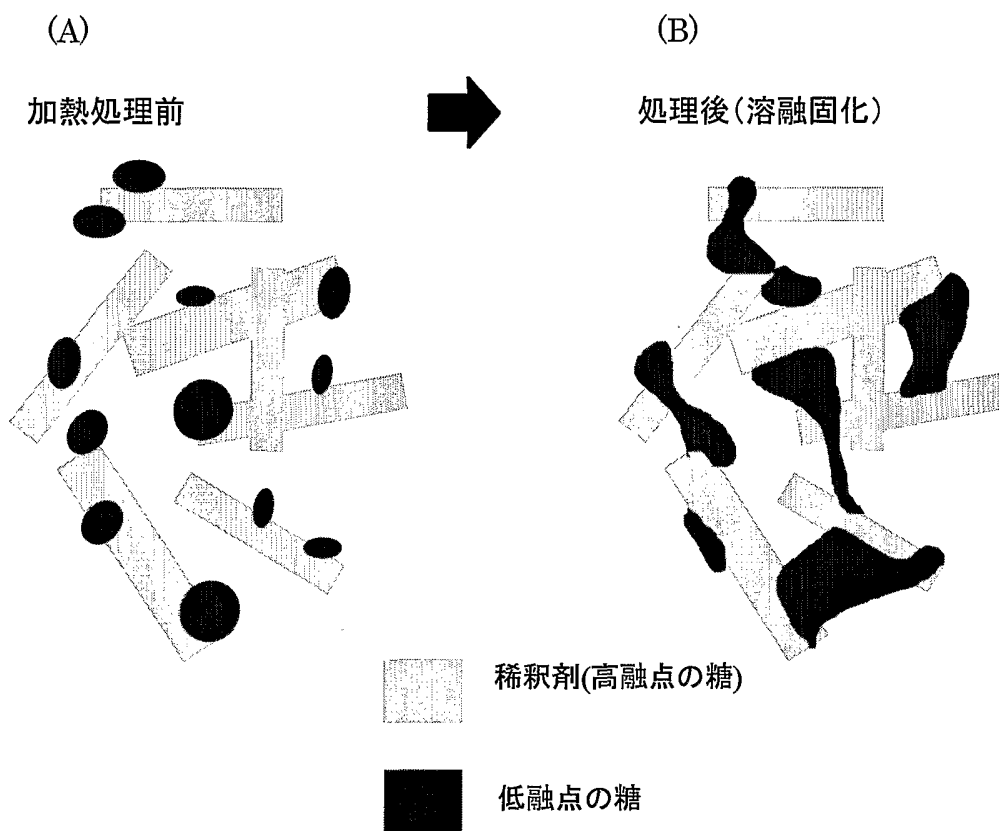
23. 請求の範囲19に記載された(a)の工程において、錠剤原料を打錠圧25～800kg／杵で成形する請求の範囲19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

24. 請求の範囲19に記載された(b)の工程において、融点の低い糖類の融点以上、薬物および稀釈剤の融点以下の温度で加熱する請求の範囲19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

25. さらに (d) 成形物を加湿乾燥する工程を含む請求の範囲19記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

26. 請求の範囲25に記載の工程(d)が、工程(a)と工程(b)の間、または工程(c)の後にある請求の範囲25記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造法。

図 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> A61K9/20, 47/10, 47/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K9/20, 47/10, 47/26		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), EMBASE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/18936 A1 (SSP Co., Ltd.), 22 April, 1999 (22.04.99), Full text & JP 11-116464 A & JP 11-116465 A & JP 11-116466 A & EP 1022021 A1	1-26
A	JP 11-35451 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February, 1999 (09.02.99), Full text (Family: none)	1-26
A	JP 11-33084 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February, 1999 (09.02.99), Full text (Family: none)	1-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&"	document member of the same patent family
"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		
Date of the actual completion of the international search 27 June, 2002 (27.06.02)	Date of mailing of the international search report 09 July, 2002 (09.07.02)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04481

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/13758 A1 (Pfizer Inc.), 22 July, 1993 (22.07.93), Full text & JP 7-503237 A                      & EP 620728 A1	1-26

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/10, 47/26

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<sup>7</sup> A61K9/20, 47/10, 47/26

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 1926-1992  
 日本国公開実用新案公報 1971-1992  
 日本国登録実用新案公報 1994-1996  
 日本国実用新案登録公報 1996-2002

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)  
 CA (STN), EMBASE (STN)

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 請求の範囲の番号
A	WO 99/18936 A1 (SSP Co., Ltd.) 1999.04.22 全文 & JP 11-116464 A & JP 11-116465 A & JP 11-116466 A & EP 1022021 A1	1-26

C欄の続きにも文献が列挙されている。  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 27.06.02  
 国際調査報告の発送日 09.07.02

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/JP)  
 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)  
 岩下 直人 (印)  
 電話番号 03-3581-1101 内線 3451

4C 9841

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 請求の範囲の番号
A	JP 11-35451 A (山之内製薬株式会社) 1999.02.09 全文 (ファミリーなし)	1-26
A	JP 11-33084 A (山之内製薬株式会社) 1999.02.09 全文 (ファミリーなし)	1-26
A	WO 93/13758 A1 (Pfizer Inc.) 1993.07.22 全文 & JP 7-503237 A & EP 620728 A1	1-26