

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6513702号
(P6513702)

(45) 発行日 令和1年5月15日(2019.5.15)

(24) 登録日 平成31年4月19日(2019.4.19)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26

請求項の数 9 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2016-565996 (P2016-565996)	(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
(86) (22) 出願日	平成27年10月28日(2015.10.28)	(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
(86) 国際出願番号	PCT/JP2015/080342	(74) 代理人	100100181 弁理士 阿部 正博
(87) 国際公開番号	W02016/103904	(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
(87) 国際公開日	平成28年6月30日(2016.6.30)	(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
審査請求日	平成30年6月18日(2018.6.18)		
(31) 優先権主張番号	特願2014-261458 (P2014-261458)		
(32) 優先日	平成26年12月25日(2014.12.25)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超速崩壊錠剤及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

比表面積が 1.60 乃至 $2.50 \text{ mm}^2/\text{mg}$ 、重量が $10 \sim 50 \text{ mg}$ 、及び、直径が 4 mm 以下であって、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、及び賦形剤を含む崩壊性粒子組成物を含有し、ケイ化微結晶セルロースを含有せず、更に、水中崩壊時間が7秒以下で、口腔内崩壊時間が5秒以下であることを特徴とする、口腔内崩壊錠剤。

【請求項2】

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、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から成り、且つ、賦形剤がマンニトール、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から成る糖又は糖アルコールから選択される一つ又は2つ以上の任意の組合わせから成る、請求項1記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項3】

剤形が隔丸平錠である、請求項1又は2に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項4】

錠剤硬度が $1.0 \text{ N} \sim 2.1 \text{ N}$ である、請求項1乃至3のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項 5】

更に、結晶セルロースを含み、炭酸水素塩を含まない、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項 6】

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、及び賦形剤を含む崩壊性粒子組成物を薬効成分と混合し、得られた混合物を打錠することを含む、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

【請求項 7】

崩壊性粒子組成物を製造するときに湿式造粒工程を含む請求項 6 記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

10

【請求項 8】

崩壊性粒子組成物を製造するときに二段造粒工程を含む、請求項 6 又は 7 に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

【請求項 9】

打錠圧縮力 2 乃至 3 kN を加えて打錠する、請求項 6 乃至 8 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、極めて短い口腔内崩壊時間及び/又は水中崩壊時間を有する口腔内崩壊錠剤及びその製造方法等に関する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

30

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

【0004】

口腔内崩壊錠剤は患者の服薬コンプライアンスが改善されることが知られているが、特に服薬を強く拒否する傾向にある患者は、20-30秒程度の口腔内崩壊時間では錠剤を吐き出すことが知られている。従って、例えば、崩壊時間が数秒程度というように、崩壊性が著しく高ければ、服薬時、不快に思う前に錠剤が崩壊するため、このような患者に対しても投与しやすい。

40

【0005】

このような口腔内での崩壊性が著しく高い錠剤、即ち、「超速崩壊錠剤」の製造技術として、Zydis（登録商標）技術が知られている。これは、カーディナルヘルス（Cardinal Health）社（現米国キャタラント社）により開発された経口固形剤形の製造技術であって、特許文献 1 に記載されているように、担体材料としてのゼラチンを用い、原末（薬効成分）をマンニトール等と共に懸濁状態にした後、プリスターへ充填し、その後、凍結乾燥にて迅速分散性固形経口投与用剤形を作製する方法である。

【0006】

50

更に、特許文献2には、凍結乾燥速溶多相剤形の製造方法に関する発明が記載されている。該方法は、非ゲル化マトリックス形成剤を含有する製剤及びゲル化マトリックスを含有する製剤を順次投入し、これらを凍結乾燥することによって、薬学的に活性な成分を送達するための多相の速溶剤形(FDDF)を調製するものである。非ゲル化マトリックス形成剤として非ゲル化ゼラチン、ゲル化マトリックス形成剤としてゲル化ゼラチン等が使用されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特許第4943581号明細書

10

【特許文献2】特表2013-522308号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、上記の従来技術においては、凍結乾燥を実施するための特殊な装置を必要とし、通常の錠剤を製造する場合の様な生産効率の良い打錠機を用いることが出来ない。又、従来技術で作製された超速崩壊錠剤は極めて錠剤硬度が低いことから、通常のPTP包装が可能なレベルでの錠剤硬度を示す超速崩壊錠が望まれている。

【0009】

したがって、本発明が解決しようとする課題は、このような従来の超速崩壊錠剤に見られる技術的課題を解決し、患者の確実な服薬を見届けることが可能な極めて高い崩壊性(短い崩壊時間)を有し、且つ、錠剤の割れ欠けが実用レベルまで低減されると期待できる程度の高い錠剤硬度を兼ね備えた口腔内崩壊錠剤(超速崩壊錠剤)を提供すること、更に、そのような超速崩壊錠剤を凍結乾燥といった煩雑な操作を経ずして製造することができる簡便な方法を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は、口腔内崩壊錠剤の重量及び比表面積等の物性を特定の範囲とすることによって、極めて高い崩壊性を備えた超速崩壊錠剤を従来の造粒工程を用いて製造することができることを見出し、本発明を完成した。

30

【0011】

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]

比表面積が1.50乃至2.50mm²/mg及び重量が10~50mgである、口腔内崩壊錠剤。

[態様2]

直径が4mm以下の剤形が隅丸平錠である、態様1記載の口腔内崩壊錠剤。

[態様3]

錠剤硬度が10N~21Nである、態様1又は2記載の口腔内崩壊錠剤。

[態様4]

水中崩壊時間が7秒以下で、口腔内崩壊時間が5秒以下である、態様1乃至3のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

40

[態様5]

酸型カルボキシメチルセルロースからなる第1の崩壊剤成分、結晶セルロースを含み、炭酸水素塩を含まない、態様1乃至4のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

[態様6]

崩壊性粒子組成物を薬効成分と混合し、得られた混合物を打錠することを含む、態様1乃至5のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

[態様7]

崩壊性粒子組成物を製造するときに湿式造粒工程を含む態様6記載の口腔内崩壊錠剤の製

50

造方法。

[態様 8]

崩壊性粒子組成物を製造するときに二段造粒工程を含む、態様 6 又は 7 記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

[態様 9]

打錠圧縮力 2 乃至 3 kN を加えて打錠する、態様 6 乃至 8 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

[態様 10]

態様 6 乃至 9 のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法に用いる、酸型カルボキシメチルセルロースからなる第 1 の崩壊剤成分を含む崩壊性粒子組成物。

10

【発明の効果】

【0012】

本発明によって、極めて短い口腔内崩壊時間及び/又は水中崩壊時間を示す超速崩壊錠剤を通常錠剤と同様の装置を用いて簡便に製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図 1】本発明の口腔内崩壊錠剤（R 面を持つ錠剤）における表面積の算出方法について示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の口腔内崩壊錠剤は、比表面積が約 1.50 乃至 2.50 mm²/mg、好ましくは約 1.60 乃至 2.30 mm²/mg、及び重量が約 10 ~ 50 mg、好ましくは約 15 ~ 30 mg であることを特徴とする。

20

【0015】

比表面積は、「表面積/錠剤重量」である。表面積は、通常行われる一般的な方法で求めることができる。例えば、平錠の場合は円柱と仮定して、表面積は上下の円部分と、側面の合計（円柱の表面積）として計算して求めることができ、R 面を持つ錠剤の場合は図 1 の方法で求めることができる。

【0016】

本発明の剤形については特に制限はなく、当業者に公知の任意の形状（例えば、標準 R 面、糖衣 R 面、隅丸平錠（平面）、隅角平錠（平面）及び二段 R 面等）を取り得る。又、錠剤の直径は適時設定することが出来るが、通常、7 mm 以下、例えば、約 4 mm とすることが出来る。

30

【0017】

製造使用上の観点から、錠剤硬度は有る程度高いことが必要であり、通常、10N 以上、好ましくは、約 10N ~ 30N である、さらに好ましくは約 10N ~ 21N である。

【0018】

錠剤を投与された患者が不快に感じて錠剤を吐き出すことを防止するために、吐き出しが出来ない程度にまで崩壊が進むまでの時間は出来るだけ短いことが望まれる。また、速やかに服薬が完了し次回以降の投薬に対する拒絶が起こらないよう崩壊完了までの時間も出来るだけ短いことが望まれる。本発明の口腔内崩壊錠剤は上記の特徴を有する結果、水中崩壊時間が約 7 秒以下、好ましくは 5 秒以下、口腔内崩壊時間が 5 秒以下、好ましくは 3 秒以下という非常に高い崩壊性を示し、このような要望を十分に満足させるものである。

40

【0019】

尚、これら物性値は以下の条件・方法で測定した。

硬度：デジタル木屋式硬度計（KHT-40N、株式会社藤原製作所）を用いて、硬度（N）を測定した。

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

50

塩含有錠剤については、補助筒を用いた方法で測定した。硬度および崩壊時間はそれぞれ6～10回の測定を行い、それらの平均値を測定結果とした。

【0020】

尚、上記の測定で得られる水中崩壊時間は、実際に錠剤を服用した際、錠剤を吐き出すことが出来ない程度にまで崩壊が進むまでの時間及び口腔内崩壊時間（崩壊が完了するまでの時間）と相関関係がある。又、実施例における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持して、錠剤が完全に崩壊するまでの時間を測定した。成人男女数名によって合計各人3回ずつ実施し、それらの平均値を測定結果とした。

【0021】

本発明の口腔内崩壊錠剤に含まれる薬効成分とは、医薬用成分や食品・健康食品における栄養成分である。薬効成分は、薬効成分単独、又は薬効成分を徐放化若しくは苦味マスキングなどの目的でコーティングまたは造粒をおこなったものを添加することができる。

【0022】

本発明の口腔内崩壊錠剤に含まれる薬効成分の用途・種類等に特に制限はないが、例えば、薬効成分の用途・種類としては、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、感覚器官用薬、循環器用薬、呼吸器用薬、消化器用薬、ホルモン剤、泌尿生殖器用薬、その他の個々の器官系用医薬品、ビタミン剤、滋養強壮薬、血液・体液用薬、その他の代謝性医薬品、細胞賦活用薬、腫瘍用薬、放射性医薬品、アレルギー用薬、その他の組織細胞機能用医薬品、生薬、漢方製剤、その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品、抗生物質製剤、化学療法剤、生物学的製剤、寄生動物に対する薬、その他の病原生物に対する医薬品、調剤用薬、診断用薬、公衆衛生用薬、体外診断用医薬品等を挙げることができる。

【0023】

本発明の口腔内崩壊錠剤は、薬効成分に加えて、必要に応じて、賦形剤、界面活性剤、滑沢剤、酸味料、甘味料、矯味剤、香料、着色剤、安定化剤など医薬上許容されるその他の任意の成分を含むことが出来る。これら任意成分として、例えば、医薬品添加物辞典（薬事日報社）、日本薬局方に記載の該当成分を用いることができる。又、本発明の所望の効果が奏される限り、各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。更に、以下に記載する崩壊性粒子組成物に含まれる各種の崩壊剤成分等を追加して追加することも可能である。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。

【0024】

その好適な製造方法の例として、崩壊性粒子組成物を薬効成分（又は、該薬効成分を含む医薬組成物）及びその他の任意成分と混合し、得られた混合物を当業者に公知の適当な打錠機を用いて、例えば、打錠圧縮力約1乃至5 kN、好ましくは約2乃至3 kN、で打錠することを含む製造方法を挙げることができる。或いは、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を予め打錠機の臼・杵に噴霧又は塗布して滑沢する、「外部滑沢打錠法」と呼ばれる方法を用いることも出来る。したがって、本発明は、このような製造方法に用いられる崩壊性粒子組成物にも係る。

【0025】

薬効成分等の形態（状態）に特に制限はなく、例えば、粉末状態であり得る。又、薬効成分等と崩壊性粒子組成物の混合（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。

【0026】

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

10

20

30

40

50

果、崩壊剤自体が膨潤して進行する崩壊機構である。

【0027】

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。

【0028】

又、本発明の崩壊性粒子組成物の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-ピニルー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つ以上の任意の組み合わせが好ましい。

【0030】

更に、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】

上記の崩壊性粒子組成物には、本発明の崩壊性錠剤の特性を更に向上させるために、当業者に公知の結晶セルロースが含まれていることが好ましい。その代表例として、アピセル(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。

【0032】

又、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、甘味剤、香料及び、着色料等を挙げることが出来る。

【0033】

尚、本発明の崩壊性粒子組成物(又は、口腔内崩壊錠剤)には、所望の高い崩壊性を発揮させるために、従来技術における超速崩壊錠剤において担体として実質的に必要とされるゼラチン、又は、炭酸水素塩を含む必要はない。

【0034】

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%、賦形剤は30

10

20

30

40

50

～ 88 重量%の範囲、及び、結晶セルロースは1～40 重量%の範囲である。

【0035】

本発明の崩壊性粒子組成物は当業者に公知の任意の方法で製造することが出来る。例えば、任意の成分もしくは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残りの成分を少なくとも用いる第二湿式造粒工程からなる二段造粒工程、或いは、第二湿式造粒工程で得られた造粒物に更に成分を混合する第三工程を含む三段造粒工程等によって製造することができる。

【0036】

上記の製造方法以外に、例えば、全成分の全てを一緒に用いる一段階の造粒工程で本発明の崩壊性粒子組成物を製造しても良い。

10

【0037】

上記の製造方法において、各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。

【0038】

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。

20

【0039】

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。

【0040】

更に、各造粒工程において、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】

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

30

【0042】

尚、上記の崩壊性粒子組成物は以下のような物性を有していることが好ましい。

(1) 平均粒子径：50～200ミクロン、(2) 水分：0.5～6重量%。

【0043】

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。

40

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。

【0044】

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。

【0045】

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】

50

【0046】

[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、結晶セルロース（セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ株式会社）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、アイエスピー・ジャパン株式会社）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。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

【0047】

[口腔内崩壊錠剤の製造]

得られた造粒物を99.3重量部に、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社）0.4重量部、スクラロース（三栄源エフ・エフ・アイ株式会社）0.3部を加え混合し、回転式錠剤機（HT-EX12SS-U、株式会社畑鐵工所）を用い、打錠圧縮力2kN及び3kNにおいて打錠し、直径4.0mm、隅丸平錠、重量17乃至30mgの本発明の実施例1～5の錠剤を得た。それらの各錠剤における各種の物性値及び特性を以下の表1に示した。

20

【0048】

【表1】

実施例	錠剤重量 (約mg)	錠剤厚み (mm)	錠剤表面積 (mm ²)	比表面積 (mm ² /mg)	打圧 (kN)	硬度 (N)	水中崩壊 時間 (sec)	口腔内崩壊 時間(sec)
1	17	1.06	38.4	2.26	2	11.8	4	3
2	17	1.05	38.3	2.25	3	16.6	5	4
3	21	1.31	41.6	1.98	2	13.9	4	3
4	21	1.26	41.0	1.95	3	20.4	7	5
5	30	1.86	48.5	1.62	2	20.9	7	4

30

【0049】

表1に示した結果は、本発明の口腔内崩壊錠剤が極めて、短い水中崩壊時間及び口腔内崩壊時間を有する優れた崩壊性を備えたことを示している。

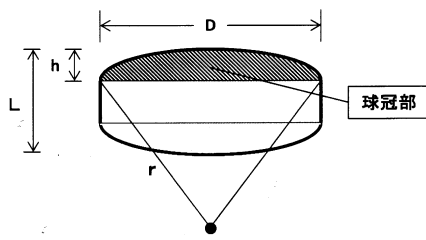
【産業上の利用可能性】

【0050】

本発明によって、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を有するのみならず、服薬を拒否する傾向の強い患者の確実な服薬を見届けることが可能な極めて高い崩壊性（短い崩壊時間）を有し、且つ、錠剤の割れ欠けが実用レベルまで低減されると期待できる程度の錠剤硬度を兼ね備えた口腔内崩壊錠剤（超速崩壊錠剤）を提供することが可能となる。

40

【図 1】



(曲率半径 r の錠剤表面積の算出方法)

$$\text{球冠部表面積} = 2\pi r h$$

$$\text{球冠部の厚み } h = r - \sqrt{r^2 - (D/2)^2}$$

$$\text{錠剤全体表面積} = 4\pi r h + (L - 2h)\pi D$$

フロントページの続き

- (72)発明者 瀧川 嘉久
兵庫県姫路市網干区新在家1239 株式会社ダイセル内
- (72)発明者 上友 淳弘
兵庫県姫路市網干区新在家1239 株式会社ダイセル内

審査官 今村 明子

- (56)参考文献 国際公開第2013/146917(WO, A1)
国際公開第2014/046035(WO, A1)
特表2008-540688(JP, A)
特表2006-524650(JP, A)
国際公開第2007/018192(WO, A1)
国際公開第2015/005241(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
A61K 31/00 - 31/80
A61K 33/00 - 33/44
A61K 47/00 - 47/69
A61P 1/00 - 43/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)