

(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
2023年9月28日(28.09.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/182332 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/011140

(22) 国際出願日: 2023年3月22日(22.03.2023)

(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 2022-046074 2022年3月22日(22.03.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社ダイセル (DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 岡林 智仁 (OKABAYASHI, Tomohito); 〒1088230 東京都港区港南二丁目18番1号 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 瀧川 嘉久 (TAKIGAWA, Yoshihisa); 〒1088230 東京都港区港南二丁目18番1号 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 橋川 尚弘 (HASHIKAWA, Naohiro); 〒1088230 東京都港区港南二丁目18番1号 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 田中 順也, 外 (TANAKA, Junya et al.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島6-2-40 中之島インテス21階 Osaka (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, 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, ME, 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:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: ADDITIVE COMPOSITION FOR ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠用の添加剤組成物

(57) Abstract: The objective of the present disclosure is to provide a prescription of an additive for an orally disintegrating tablet that can achieve more improved moldability. This additive composition for an orally disintegrating tablet comprises: (A) an excipient selected from the group consisting of water-soluble sugars and sugar alcohols; (B) crystalline cellulose; (C) a swelling water-insoluble polymer selected from the group consisting of crospovidone and croscarmellose sodium; and (D) of (D1) (meth)acrylic polymer, and/or (D2) a cellulosic polymer selected from the group consisting of ethyl cellulose, cellulose acetate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, and hydroxypropylmethylcellulose phthalate. The additive composition for an orally disintegrating tablet can improve the moldability of the orally disintegrating tablet.

(57) 要約: 本開示は、より高い成形性を達成できる口腔内崩壊錠の添加剤処方を提供することを目的とする。(A) 水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤と、(B) 結晶セルロースと、(C) クロスロビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子と、(D) (D1) (メタ)アクリル系ポリマー、並びに/若しくは、(D2) エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーとを含む、口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、口腔内崩壊錠の成形性を向上できる。

WO 2023/182332 A1

明 細 書

発明の名称： 口腔内崩壊錠用の添加剤組成物

技術分野

[0001] 本開示は、口腔内崩壊錠用の添加剤組成物、それを用いた口腔内崩壊錠組成物及び口腔内崩壊錠に関する。

背景技術

[0002] 口腔内崩壊錠剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児等が安全に服用でき、また水なしで容易に服用できる利便性の高い形態であるため仕事を持つ若中年層にとっても有用である。口腔内崩壊錠剤には、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短い崩壊時間（崩壊性）を有していることが基本的特性として求められている。

[0003] 一方で、高い錠剤硬度と短い崩壊時間は互いに反する性質であって、一般的に、硬度を高くするために成形圧を大きくすると錠剤内部の空隙が少なくなるために崩壊時間が長くなり、崩壊時間を短くするために成形圧を小さくすると粒子間の結合不足により硬度が低くなる傾向がある。このため、これら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。

[0004] 例えば、特許文献1では、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により製造される崩壊性粒子組成物が、結晶セルロースを添加しても短い崩壊時間を維持しつつ錠剤硬度を高めることができることが記載されている。

[0005] また、特許文献2では、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（具体的には、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から選択される1成分以上）、糖又は糖アルコールからなる賦形剤、及び結晶セルロースの四成分を含む崩壊性粒子組成物が、結晶セルロースを含有する崩壊性粒子組成物と同程度の錠剤硬度を有する一方で、短い崩壊時間を呈することが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2013/146917号

特許文献2：国際公開第2014/046035号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 口腔内崩壊錠の利便性の高さは高齢者をはじめあらゆる年齢層に対して有用性が高いため、ますますその需要は高まるものと考えられる。一方、口腔内崩壊錠には、向上させることが好ましい錠剤硬度と、短縮することが好ましい崩壊時間との、互いに反する特性を備える必要性から、同一の打錠圧力で従前より高い錠剤硬度を得る、同一の錠剤硬度を従前より低い打錠圧力で得る、又はより低い打錠圧力でより高い錠剤硬度を得る特性、言い換えると、より高い成形性を備えることが望まれる。

[0008] 本開示は、より高い成形性を達成できる口腔内崩壊錠の添加剤処方を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、鋭意検討の結果、所定の賦形剤と、結晶セルロースと、所定の膨潤型水不溶性高分子を含む口腔内崩壊錠用の添加剤組成物に、（メタ）

アクリル系ポリマー及び／又は所定のセルロース系ポリマーを配合することによって、成形性を高めることができることを見出した。本開示はこの知見に基づいてさらに検討を重ねることにより完成したものである。

[0010] 即ち、本開示は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項 1. (A) 水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤と、

(B) 結晶セルロースと、

(C) クロスポビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子と、

(D) (D 1) (メタ) アクリル系ポリマー、並びに／若しくは、(D 2) エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーとを含む、口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。

項 2. 前記 (D 1) 成分が、[d11] (メタ) アクリル酸アルキルエステル単位と、[d12] (メタ) アクリル酸、(メタ) アクリル酸アルキルエステル、(メタ) アクリル酸アミノアルキルエステル、及び (メタ) アクリル酸アンモニオアルキルエステルからなる群から選択されるモノマー単位とを含む (メタ) アクリル系コポリマーである、項 1 に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。

項 3. 前記 (A) 成分及び前記 (B) 成分の総量 1 重量部当たりの前記 (D) 成分の含有量が 0.01 ~ 5 重量部である、項 1 又は 2 に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。

項 4. 前記 (C) 成分 1 重量部当たりの前記 (D) 成分の含有量が 0.1 ~ 50 重量部である、項 1 ~ 3 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。

項 5. 前記 (D) 成分の含有量が 1 ~ 70 重量%である、項 1 ~ 4 のいずれかに記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。

項6. 項1～5のいずれかに記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物と、(E)医薬品有効成分とを含む、口腔内崩壊錠組成物。

項7. 前記添加剤組成物100重量部あたりの前記(E)成分の含有量が0.5～233重量部である、項6に記載の口腔内崩壊錠組成物。

項8. 項6又は7に記載の口腔内崩壊錠組成物を含む、口腔内崩壊錠。

項9. (A)水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤と、(B)結晶セルロースと、(C)クロスポビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子と、(D)(D1)(メタ)アクリル系ポリマー、並びに/若しくは、(D2)エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーと、(E)医薬品有効成分とを混合し、口腔内崩壊錠組成物を調製する工程と、前記口腔内崩壊錠組成物を打錠する工程とを含む、口腔内崩壊錠の製造方法。

項10. 前記打錠を打錠圧力20～600MPaにて行う、項9に記載の製造方法。

発明の効果

[0011] 本開示によれば、より高い成形性を達成できる口腔内崩壊錠の添加剤処方が提供される。

発明を実施するための形態

[0012] 1. 口腔内崩壊錠用の添加剤組成物

本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、(A)水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤(以下において、「(A)成分」とも記載する)と、(B)結晶セルロース(以下において、「(B)成分」とも記載する)と、(C)クロスポビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子(以下において、「(C)成分」又は「所定の膨潤型水不溶性高分子」とも記載する)と、(D)(D1)(メタ)アクリル系ポリマー(以下において、「(D1)成分」とも記

載する)、並びに/若しくは、(D2) エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマー(以下において、「(D2) 成分」又は「所定のセルロース系ポリマー」とも記載する)(これら(D1) 成分及び(D2) 成分をまとめて「(D) 成分」とも記載する)とを含むことを特徴とする。以下、本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物の実施形態について詳述する。

[0013] 1-1. (A) 賦形剤

本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、(A) 成分として水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤を含む。

[0014] 水溶性糖類としては、トレハロース、ラクトース及びマルトース等の二糖が挙げられる。糖アルコールとしては、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール及びキシリトール等が挙げられる。これらの賦形剤は、1種を単独で用いてもよいし、複数種を組み合わせ用いてもよい。これらの賦形剤の中でも、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは水溶性糖類が挙げられ、より好ましくは二糖が挙げられ、さらに好ましくはマンニトールが挙げられる。

[0015] 本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物に含まれる(A) 成分の含有量としては、例えば5~99重量%、好ましくは10~95重量%、より好ましくは15~90重量%、さらに好ましくは15~85重量%、一層好ましくは15~80重量%、15~75重量%、15~70重量%、15~65重量%、15~60重量%が挙げられる。さらに、上記(A) 成分の含有量の範囲の下限は、20重量%以上、25重量%以上、30重量%以上、35重量%以上、又は40重量%以上であってもよく、上記(A) 成分の含有量の範囲の上限は、55重量%以下、又は50重量%以下であってもよい。

[0016] 1-2. (B) 結晶セルロース

本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、(B) 成分として結晶セルロースを含む。結晶セルロースとしては、当業者に公知の結晶セルロースを用

いることができる。本開示で用いることができる結晶セルロースの例としては、アビセル（FMCコーポレーション）、セオラス（旭化成）、ビバプアー（レッテンマイヤー）等の市販品が挙げられる。

[0017] (B)成分である結晶セルロースは、市販の結晶セルロースを、さらに微細化して用いてもよい。微細化の方法については特に限定されず、従来公知の方法を用いることができる。結晶セルロースを微細化する方法としては、例えば、乾燥状態の結晶セルロース繊維をボールミルにより直接粉砕して微細化結晶セルロースを得る方法、又は、結晶セルロース繊維の水分散液を高圧ホジナイザーによりマイクロフィブリル化して水懸濁液を得る工程と、当該水懸濁液を溶媒置換する工程と、溶媒を除去する工程と、残余物を粉砕して微細化結晶セルロースを得る工程を含む方法が挙げられる。

[0018] 本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物に含まれる(B)成分の含有量としては、例えば0.5~60重量%、好ましくは1~50重量%、より好ましくは5~45重量%、さらに好ましくは7~40重量%、一層好ましくは10~37重量%が挙げられる。さらに、上記(B)成分の含有量の範囲の下限は、15重量%以上、20重量%以上、25重量%以上、又は35重量%以上であってもよく、上記(B)成分の含有量の範囲の上限は、35重量%以下、30重量%以下、25重量%以下、又は20重量%以下であってもよい。

[0019] 1-3. (C)所定の膨潤型水不溶性高分子

本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、(C)成分として、クロスビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子を含む。

[0020] クロスポビドンは1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合体であり、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体である。

[0021] (C)成分の水膨潤率については、例えば60%超が挙げられ、好ましくは70%以上、より好ましくは78%以上、100%以上、200%以上、

300%以上、400%以上、500%以上、600%以上、又は700%以上が挙げられる。当該水膨潤率の上限としては特に限定されないが、例えば800%以下、700%以下、600%以下、500%以下、400%以下、300%以下、200%以下、又は100%以下が挙げられる。

[0022] 水に対する膨潤率は、以下の方法により測定される値である。

[水に対する膨潤率の算出方法]

精製水75 mLをビーカーに入れ、スターラーで攪拌しながら、試料5.0 gを加え、3分間攪拌する。懸濁液を100 mLメスシリンダーに移し、100 mLにメスアップ後、16時間静置し、膨潤後の体積を読み取る。読み取った体積を以下の数式に代入し、膨潤率を算出する。

[数1]

$$\text{膨潤率}[\%] = (\text{膨潤後体積}[\text{mL}] - \text{膨潤前体積}[\text{mL}]) / \text{膨潤前体積}[\text{mL}] \times 100$$

[0023] これらの所定の膨潤型水不溶性高分子は、1種を単独で用いてもよい、複数種を組み合わせて用いてもよい。

[0024] これらの所定の膨潤型水不溶性高分子の中でも、(C)成分としてクロスポビドンを含む場合の本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、(D)成分を含まない場合と対比した成形性向上効果が特に高くなる点で好ましい。

[0025] 本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物に含まれる(C)成分の含有量としては、例えば0.1~20重量%、好ましくは0.5~15重量%、より好ましくは1~10重量%、さらに好ましくは2~9重量%が挙げられる。

[0026] 本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物に含まれる(C)成分の含有量としては、(A)成分と(B)成分と(C)成分の総量100重量部当たりの量で、例えば3~16重量部、好ましくは5~14重量部、より好ましくは7~12重量部、さらに好ましくは9~10重量部が挙げられる。

[0027] 1-4. (D) (メタ)アクリル系ポリマー又は所定のセルロース系ポリマー

本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、(D)成分として、(D1) (メタ)アクリル系ポリマー、並びに/若しくは、(D2) エチルセルロー

ス、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーを含む。

[0028] 本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物において、(D)成分として、(D1)成分及び(D2)成分のいずれか一方を用いてもよいし、両方を組み合わせて用いてもよい。また、(D1)及び(D2)成分はいずれも、以下に述べる(D1)成分及び(D2)成分それぞれから1種を単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0029] 1-4-1. (D1) (メタ)アクリル系ポリマー

「(メタ)アクリル」とは、「メタクリル」と「アクリル」とを包括する語である。(D1)成分である(メタ)アクリル系ポリマーには、(メタ)アクリル酸モノマー単位及び/又は(メタ)アクリル酸エステルモノマー単位を含んでいれば、コポリマー及びホモポリマーのいずれであってもよい。

[0030] (メタ)アクリル系ポリマーのコポリマーとしては特に限定されないが、例えば、[d1](メタ)アクリル酸アルキルエステルモノマー単位(以下において「[d1]単位」とも記載する)と、[d2](メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸アルキルエステル、(メタ)アクリル酸アミノアルキルエステル、及び(メタ)アクリル酸アンモニオアルキルエステルからなる群から選択されるコモノマー単位(以下において「[d2]単位」とも記載する)とを含む(メタ)アクリル系コポリマーが挙げられる。

[0031] つまり、(メタ)アクリル系コポリマー具体例としては、以下が挙げられる：

(D11) [d1]単位である(メタ)アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として(メタ)アクリル酸とを含む(メタ)アクリル系コポリマー(以下において「(D11)成分」とも記載する)、

(D12) [d1]単位である(メタ)アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として(メタ)アクリル酸アルキルエステルとを含む(メタ)アクリル系コポリマー(以下において「(D12)成分」とも記載する)、

(D 1 3) [d1]単位である(メタ)アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として(メタ)アクリル酸アミノアルキルエステルとを含む(メタ)アクリル系コポリマー(以下において「(D 1 3)成分」とも記載する)、及び

(D 1 4) [d1]単位である(メタ)アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として(メタ)アクリル酸アンモニオアルキルエステルとを含む(メタ)アクリル系コポリマー(以下において「(D 1 4)成分」とも記載する)。

[0032] なお、(メタ)アクリル系コポリマーにおいて、[d1]単位及び[d2]単位はいずれも、1種の単位が単独に含まれていてもよいし、複数種の単位が組み合わせられて含まれていてもよい。

[0033] 1-4-1-1. (D 1 1)成分

[d1]単位である(メタ)アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として(メタ)アクリル酸とを含む(メタ)アクリル系コポリマーである(D 1 1)成分において、[d1]単位に含まれるアルキルエステルを構成するアルキル基は、低級アルキル基であればよく、例えば、炭素数1~6、好ましくは1~5、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~3、一層好ましくは1~2のアルキル基が挙げられる。

[0034] (D 1 1)成分の好ましい例としては、メタクリル酸低級アルキルエステルとメタクリル酸とのコポリマー、メタクリル酸メチルとメタクリル酸とのコポリマー、及びアクリル酸エチルとメタクリル酸とのコポリマー等が挙げられる。

[0035] (D 1 1)成分において[d1]単位と[d2]単位との重合比率については特に限定されないが、例えば[d1]単位1モルに対する[d2]単位の量で、例えば0.5~1.5モル、好ましくは0.8~1.2モル、より好ましくは0.9~1.1モルが挙げられる。

[0036] (D 1 1)成分の市販品としては、メタクリル酸アルキルエステルとメタクリル酸とのモル比率1:1コポリマーであるオイドラギット(登録商標)

Lタイプ、メタクリル酸メチルとメタクリル酸とのモル比率1 : 1 コポリマーであるオイドラギット（登録商標）Lタイプ、アクリル酸エチルとメタクリル酸とのモル比率1 : 1 コポリマーであるオイドラギット（登録商標）L-55タイプ、メタクリル酸メチルとメタクリル酸のモル比率1 : 0.4 コポリマーであるオイドラギット（登録商標）Sタイプ、メタクリル酸メチルとアクリル酸メチルとメタクリル酸の重合比率1 : 3 : 0.5 コポリマーであるオイドラギット（登録商標）FSタイプ等が挙げられる。

[0037] 1-4-1-2. (D12) 成分

[d1]単位である（メタ）アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として（メタ）アクリル酸アルキルエステルとを含む（メタ）アクリル系コポリマーである（D12）成分において、[d1]単位と、[d2]単位とは、互いに構造が異なる単位である。

[0038] (D12) 成分の[d1]単位に含まれるアルキルエステルを構成するアルキル基は、低級アルキル基であればよく、例えば、炭素数1~6、好ましくは1~5、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~3のアルキル基が挙げられる。

[0039] (D12) 成分の[d2]単位に含まれるアルキルエステルを構成するアルキル基は、[d1]単位におけるものとは異なる低級アルキル基であればよく、例えば、炭素数1~6、好ましくは1~5、より好ましくは1~5、さらに好ましくは1~3、一層好ましくは1~2のアルキル基が挙げられる。

[0040] (D12) 成分の市販品としては、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとのモル比率1 : 2.3 コポリマーであるオイドラギット（登録商標）NEタイプ等が挙げられる。

[0041] 1-4-1-3. (D13) 成分

[d1]単位である（メタ）アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として（メタ）アクリル酸アミノアルキルエステルとを含む（メタ）アクリル系コポリマーである（D13）成分において、[d1]単位に含まれるアルキルエステルを構成するアルキル基は、低級アルキル基であればよく、例えば、

炭素数 1～6、好ましくは 1～5、より好ましくは 1～4 が挙げられる。

[0042] (D 1 3) 成分の[d2]単位を構成するアミノアルキル基は、アミノ基で置換された低級アルキル基であればよく、例えば、炭素数 1～6、好ましくは 1～5、より好ましくは 1～5、さらに好ましくは 1～3、一層好ましくは 1～2、特に好ましくは 2 のアミノアルキル基が挙げられる。当該アミノ基は、置換基を有してよい。当該置換基としては、低級アルキル基が挙げられ、より具体的には、炭素数 1～6、好ましくは 1～5、より好ましくは 1～5、さらに好ましくは 1～3、一層好ましくは 1～2、最も好ましくは炭素数 1 のアルキル基が挙げられる。アミノ基における当該置換基の数としては、1 個又は 2 個が挙げられ、好ましくは 2 個が挙げられる。つまり、置換基を有する場合の当該アミノ基の好ましい例としては、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基（好ましくはジアルキルアミノ基）が挙げられる。

[0043] (D 1 3) 成分の好ましい例としては、メタクリル酸ブチル及びメタクリル酸メチルとメタクリル酸（2-ジメチルアミノエチル）とのコポリマー等が挙げられる。

[0044] (D 1 3) 成分において[d1]単位と[d2]単位との重合比率については特に限定されないが、例えば[d1]単位 1 モルに対する[d2]単位の量で、例えば 0.5～1.5 モル、好ましくは 0.8～1.2 モル、より好ましくは 0.9～1.1 モルが挙げられる。

[0045] (D 1 3) 成分の市販品としては、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸（2-ジメチルアミノエチル）およびメタクリル酸メチルのモル比率 1 : 2 : 1 コポリマーであるオイドラギット（登録商標）EPO 等が挙げられる。

[0046] 1-4-1-4. (D 1 4) 成分

[d1]単位である（メタ）アクリル酸アルキルエステル単位と、[d2]単位として（メタ）アクリル酸アンモニオアルキルエステルとを含む（メタ）アクリル系コポリマーである（D 1 4）成分において、[d1]単位に含まれるアルキルエステルを構成するアルキル基は、低級アルキル基であればよく、例え

ば、炭素数1～6、好ましくは1～5、より好ましくは1～5、さらに好ましくは1～3のアルキル基が挙げられる。

[0047] (D 1 4) 成分の[d2]単位である(メタ)アクリル酸アンモニオアルキルエステルは、(D 1 3)成分の[d2]単位である前記(メタ)アクリル酸アミノアルキルエステルの、第四級アンモニウム塩である。つまり、(メタ)アクリル酸アンモニオアルキルエステルにおいて、アンモニオ基は、置換基を有してよい。当該置換基としては、低級アルキル基が挙げられ、より具体的には、炭素数1～6、好ましくは1～5、より好ましくは1～5、さらに好ましくは1～3、一層好ましくは1～2、最も好ましくは炭素数1のアルキル基が挙げられる。アンモニオ基における当該置換基の数としては、1個、2個又は3個が挙げられ、好ましくは3個が挙げられる。つまり、置換基を有する場合の当該アンモニオ基の好ましい例としては、モノアルキルアンモニオ基、ジアルキルアンモニオ基、トリアルキルアンモニオ基(好ましくはトリアルキルアンモニオ基)が挙げられる。(メタ)アクリル酸アンモニオアルキルエステルのカウンターアニオンとしては特に限定されず、アンモニオ基を安定化する任意のアニオンであればよいが、好ましくは塩化物イオンが挙げられる。

[0048] (D 1 4) 成分の好ましい例としては、アクリル酸エチル及びメタクリル酸メチルと塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルとのコポリマーが挙げられる。

[0049] (D 1 4) 成分において[d1]単位と[d2]単位との重合比率については特に限定されないが、例えば[d1]単位1モルに対する[d2]単位の量で、例えば0.01～0.1モル、好ましくは0.02～0.08モル、より好ましくは0.03～0.07モルが挙げられる。

[0050] (D 1 4) 成分の市販品としては、アクリル酸エチル及びメタクリル酸メチルと塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルとのモル比率1:2:0.2コポリマーであるオイドラギット(登録商標)RL、アクリル酸エチル及びメタクリル酸メチルと塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル

とのモル比率 1 : 2 : 0. 1 コポリマーであるオイドラギット (登録商標) RS、アクリル酸エチル及びメタクリル酸メチルと塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルとのモル比率 1 : 2 : 0. 2 コポリマーでありカルボキシメチルセルロースと組み合わせられた、オイドラギット (登録商標) RD 等が挙げられる。

[0051] 1-4-2. (D2) 所定のセルロース系ポリマー

(D2) 成分である所定のセルロース系ポリマーは、エチルセルロース、セルロースアセテート、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 (HPMCAS) 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) からなる群より選択される。

[0052] エチルセルロースのエトキシル基含量としては例えば 44.0 ~ 51.0 重量%が挙げられる。

[0053] セルロースアセテートのアセテート基含量としては例えば 29.0 ~ 44.8 重量%が挙げられる。

[0054] 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 (HPMCAS) のメトキシル基含量としては例えば 18 ~ 28 重量%が挙げられ、ヒドロキシプロポキシル基含量としては例えば 3 ~ 12 重量%が挙げられ、アセチル基含量としては例えば 3 ~ 15 重量%が挙げられ、サクシノイル基含量としては例えば 2 ~ 20 重量%が挙げられる。

[0055] 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 (HPMCAS) の具体例としては、メトキシル基含量 20 ~ 24 重量%、ヒドロキシプロポキシル基含量 5 ~ 9 重量%、アセチル基含量 5 ~ 9 重量%、サクシノイル基含量 14 ~ 18 重量%のものが挙げられ、このような市販品としては、Shin-Etsu AQOAT (登録商標) グレード AS-L 等が挙げられる。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 (HPMCAS) の別の具体例としては、メトキシル基含量 21 ~ 25 重量%、ヒドロキシプロポキシル基含量 5 ~ 9 重量%、アセチル基重量 7 ~ 11 重量%、サクシノイル基含量 10 ~ 14 重量%が挙げられ、このような市販品と

しては、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）グレードAS-M等が挙げられる。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（HPMCAS）のさらに別の具体例としては、メトキシル基含量22～26重量%、ヒドロキシプロポキシル基含量6～10重量%、アセチル基含量10～14重量%、サクシノイル基含量4～8重量%が挙げられ、このような市販品としては、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）グレードAS-Hが挙げられる。

[0056] (D2) 成分の水への膨潤率については、例えば60%以下が挙げられ、好ましくは40%以下、より好ましくは30%以下が挙げられる。水に対する膨潤率の測定方法は、上記(C)成分の水への膨潤率の測定方法と同じである。

[0057] (D2) 成分としては、上記の化合物から1種を単独で用いてもよいし、複数種を組み合わせて用いてもよい。

[0058] 1-4-3. (D) 成分の含有量

(D) 成分の含有量については、本発明の効果が得られる限りにおいて特に限定されない。(A)成分及び(B)成分の総量1重量部当たりの(D)成分の含有量としては、例えば0.01～5重量部が挙げられる。口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、(A)成分及び(B)成分の総量1重量部当たりの(D)成分の含有量として、好ましくは(A)成分及び(B)成分の総量1重量部当たりの(D)成分の含有量として、好ましくは0.05～4重量部、より好ましくは0.1～3.5重量部が挙げられる。

[0059] (A)成分及び(B)成分の総量1重量部当たりの(D11)成分の含有量としては、例えば0.1～5重量部が挙げられ、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは0.6～4重量部、より好ましくは0.8～3.3重量部、さらに好ましくは1～2.6重量部、一層好ましくは1.5～2.4重量部が挙げられる。

[0060] (A)成分及び(B)成分の総量1重量部当たりの(D13)成分の含有

量としては、例えば0.01～3重量部又は0.03～2.5重量部が挙げられ、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは0.05～2重量部、より好ましくは0.1～1.5重量部が挙げられ、さらに好ましくは、(C)成分がクロスポピドンである場合、0.18～0.7重量部、一層好ましくは0.25～0.6重量部、より一層好ましくは0.3～0.42重量部が挙げられ、(C)成分がクロスカルメロースである場合、0.1～1.5重量部、0.1～1重量部又は0.1～0.5重量部、一層好ましくは0.17～0.4重量部又は0.18～0.3重量部が挙げられる。

[0061] (A)成分及び(B)成分の総量1重量部当たりの(D2)成分の含有量としては例えば0.1～5重量部が挙げられ、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは0.3～3重量部、より好ましくは0.5～2重量部、さらに好ましくは0.7～1重量部が挙げられる。

[0062] 例えば、(C)成分1重量部当たりの(D)成分の含有量としては、例えば0.1～50重量部が挙げられる。口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、(C)成分1重量部当たりの(D)成分の含有量として、好ましくは0.5～50重量部、より好ましくは1～45重量部、さらに好ましくは2.5～40重量部、一層好ましくは2.5～35重量部が挙げられる。

[0063] (C)成分1重量部当たりの(D11)成分の含有量としては、例えば1～50重量部が挙げられ、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは6～40重量部、より好ましくは8～32重量部、さらに好ましくは10～25重量部、一層好ましくは15～20重量部が挙げられる。

[0064] (C)成分1重量部当たりの(D13)成分の含有量としては、例えば0.1～30重量部が挙げられ、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは0.5～20重量部、より好ましくは1～15重量部、さらに好ましくは2.5～7重量部又は2.5～6重量部、一層好まし

くは3～4、2重量部又は3、2～4、2重量部が挙げられる。

[0065] (C)成分1重量部当たりの(D2)成分の含有量としては、例えば1～50重量部が挙げられ、口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、好ましくは3～30重量部、より好ましくは5～20重量部、さらに好ましくは7～10重量部が挙げられる。

[0066] 本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物中の(D)成分の具体的な含有量としては、例えば1～70重量%が挙げられる。口腔内崩壊錠の成形性をより一層向上させる観点から、(D)成分の含有量としては、好ましくは5～70重量%、より好ましくは5～60重量%、さらに好ましくは7～60重量%、一層好ましくは9～60重量%、9～50重量%、9～40重量%、9～30重量%、又は9～25重量%が挙げられる。

[0067] 1-5. (X)他の成分

本開示の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物は、上記(A)成分、(B)成分、(C)成分及び(D)成分のみからなってもよいし、さらに、本発明の効果を損なわない範囲で、口腔内崩壊錠に配合される医薬品有効成分以外の他の成分(以下において、「(X)成分」とも記載する)を含んでもよい。

[0068] (X)成分としては、上記(A)成分、(B)成分、(C)成分及び(D)成分以外の、基剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、流動化剤、界面活性剤、甘味剤、酸味料、矯味剤、香料、着色料、安定化剤等が挙げられる。本開示で他の成分を含む場合、他の成分の好ましい例としては、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、ステアシルフマル酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。これらの他の成分は、1種を単独で用いてもよいし、複数種を組み合わせて用いてもよい。

[0069] (C)成分がクロスポビドンである場合は、(X)成分として少なくともステアリン酸マグネシウムを含むことが好ましく、(C)成分がクロスカルメロースナトリウムである場合は、(X)成分として少なくともステアシルフマル酸ナトリウムを含むことが好ましい。

[0070] (X) 成分を含む場合の本開示の口腔内崩壊用の添加剤組成物における、上記 (A) 成分、(B) 成分、(C) 成分及び (D) 成分の総量としては、例えば 40 重量%以上 100 重量%未満、好ましくは 50 重量%以上 100 重量%未満又は 60 重量%以上 100 重量%未満、より好ましくは 70 重量%以上 100 重量%未満又は 80 重量%以上 100 重量%未満、さらに好ましくは 90 重量%以上 100 重量%未満又は 95 重量%以上 100 重量%未満が挙げられる。

[0071] 1-6. 製造方法

本開示の添加剤組成物は当業者に公知の任意の方法・手段で製造することができる。例えば、本開示の添加剤組成物は、添加剤組成物を構成すべき各種成分（つまり、上記 (A) 成分～(D) 成分、及び必要に応じ添加される (X) 成分）を一度に混合することによって製造することができる。

[0072] 本開示の添加剤組成物は、各種の造粒法を用いて製造することもできる。造粒法としては特に限定されないが、例えば、乾式造粒法、及び湿式造粒法等が挙げられる。

[0073] 乾式造粒法は、添加剤組成物を構成すべき各種成分の粉末を混合し、強圧により小塊とし、これを破碎して造粒する工程を含む。乾式造粒法の具体的な例としては、破碎造粒法及びロール圧縮法等が挙げられる。

[0074] 湿式造粒法は、添加剤組成物を構成すべき各種成分を液体の存在下で分散させ乾燥することによって複合体を形成する工程を含む。液体としては、医薬品又は食品に許容される液体であれば特に限定されず、例えば水、エタノール、メタノール、及びアセトン等の溶媒、並びに、10 重量%未満の添加剤組成物の成分を溶解させた水溶液等が挙げられる。これらの液体の中でも、特に水又は水溶液が好ましい。

[0075] 湿式造粒法の具体的な例としては、噴霧乾燥法、転動造粒法、攪拌造粒法、及び流動層造粒法、凍結乾燥法、混練造粒法等が挙げられる。

[0076] 本開示の添加剤組成物を湿式造粒法を用いて製造する場合、湿式造粒法には、添加剤組成物を構成すべき各種成分の全てを一度に造粒する一段階造粒

法を用いてもよいし、当該各種成分を複数段階に分けて造粒する複数段階造粒法を用いてもよい。複数段階造粒法においては、各段階において、添加剤組成物を構成すべき各種成分の中のいずれの成分を選択するかについては、各成分の種類及び量等に応じて当業者が適宜決定することが出来る。

[0077] 各造粒工程において適用される、噴霧(スプレー)速度、エア-給気温度、排気温度、エア-給気量等の条件は、造粒対象となる成分の種類及び量等に応じて当業者が適宜決定することが出来る。

[0078] さらに、本開示の添加剤組成物が各種の造粒法を用いて製造する場合の好ましい例として、添加剤組成物の構成成分(具体的には、上記(A)成分～(D)成分、及び必要に応じ添加される(X)成分)のうちの一部の成分を含む造粒物を調製し、得られた造粒物と、添加剤組成物の構成成分のうちに残りの成分とを混合することによって調製することができる。添加剤組成物の構成成分の当該一部の成分としては、上記(A)成分～(C)成分及び必要に応じ添加される(X)成分が挙げられる。好ましくは、(C)成分がクロスポビドンである場合は、添加剤組成物の構成成分の当該一部の成分としては、上記(A)成分～(C)成分及び(X)成分が挙げられ、(C)成分がクロスカルメロースナトリウムである場合は、添加剤組成物の構成成分の当該一部の成分としては、上記(A)成分～(C)成分が挙げられる。

[0079] 2. 口腔内崩壊錠組成物

本開示の口腔内崩壊錠組成物は、上記「1. 口腔内崩壊錠用の添加剤組成物」と、(E)医薬品有効成分(APIともいい、以下において「(E)成分とも記載する」とを含む。

[0080] (E)成分としては、口腔内崩壊錠に配合されて服用される医薬品有効成分であれば特に限定されない。このような医薬品有効成分としては、一般的に、種類の如何に関わらず圧縮成形性を低下させるため特に限定されない。中でも、アセトアミノフェン、アスコルビン酸等の圧縮成形性が乏しい医薬品有効成分が公的な例として挙げられる。さらに、口腔内崩壊錠に含まれる医薬品有効成分の用途・種類としては、特に限定されず、例えば、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。医薬品有効成分は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0081] (E)成分の形態としても特に限定されず、例えば、粉末；含量均一性の向上等を目的に造粒された造粒物；苦味マスキング、胃溶性、腸溶性、徐放性等の機能を付与させるために表面の全体又は一部が被覆された被覆粒子等が挙げられる。

[0082] 本開示の口腔内崩壊錠組成物における(E)成分の含有量については特に限定されないが、上記口腔内崩壊錠用の添加剤組成物の100重量部当たりの(E)成分の含有量で、例えば0.5~233重量部、好ましくは1~200重量部、より好ましくは5~150重量部、さらに好ましくは11~150重量部が挙げられる。上記(E)成分の含有量の範囲の下限は、20重量部以上、30重量部以上、40重量部以上、50重量部以上、60重量部以上、又は65重量部以上であってもよい。上記(E)成分の含有量の範囲の上限は、100重量部以下、80重量部以下、又は70重量部以下であってもよい。

[0083] また、本開示の口腔内崩壊錠組成物における(E)成分の含有量は、上記口腔内崩壊錠用の添加剤組成物の上記(A)成分、(B)成分、(C)成分及び(D)成分の総量100重量部当たりの(E)成分の含有量で、例えば0.5~233重量部、好ましくは1~200重量部、より好ましくは5~150重量部、さらに好ましくは11~150重量部であってもよい。上記(E)成分の含有量の範囲の下限は、20重量部以上、30重量部以上、4

0重量部以上、50重量部以上、60重量部以上、又は65重量部以上であってもよい。上記(E)成分の含有量の範囲の上限は、100重量部以下、80重量部以下、又は70重量部以下であってもよい。

[0084] 3. 口腔内崩壊錠

本開示の口腔内崩壊錠は、上記「2. 口腔内崩壊錠組成物」を打錠して得られる錠剤である。本開示の口腔内崩壊錠は高い錠剤硬度と短い崩壊時間とのバランスに優れている。

[0085] 本開示の口腔内崩壊錠の1錠当たりの重量としては、例えば50~500mg、好ましくは100~460mg、より好ましくは150~440mg、さらに好ましくは180~420mg、180~420mm、220~420mg、320~420mg、又は180~320mgが挙げられる。

[0086] 4. 口腔内崩壊錠の製造方法

本開示の口腔内崩壊錠の製造方法は、(A)水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤と、(B)結晶セルロースと、(C)クロスポビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子と、(D)(D1)(メタ)アクリル系ポリマー、並びに/若しくは、(D2)エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーと、(E)医薬品有効成分とを混合し、口腔内崩壊錠組成物を調製する工程と；前記口腔内崩壊錠組成物を打錠する工程とを含む。

[0087] 本開示の口腔内崩壊錠の製造方法では、上記「1. 口腔内崩壊錠用の添加剤組成物」で述べた添加剤組成物を用いるため、口腔内崩壊錠の成形性が向上している。従って、高硬度の口腔内崩壊錠の成形が比較的小さな打錠圧縮力により可能となり、これにより適度な空隙率を備え崩壊性に優れた口腔内崩壊錠の製造が可能となる。

[0088] 具体的には、本開示の口腔内崩壊錠の製造方法において打錠に用いられる打錠圧力としては、たとえば20~600MPa、好ましくは40~400

MP a、より好ましくは80～300MP aが挙げられる。

[0089] 本明細書に開示された各々の態様は、本明細書に開示された他のいかなる特徴とも組み合わせることができる。

実施例

[0090] 以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、各実施形態における各構成及びそれらの組み合わせ等は、一例であって、本発明の主旨から逸脱しない範囲内で、適宜、構成の付加、省略、置換、及びその他の変更が可能である。本開示は、実施形態によって限定されることはなく、クレームの範囲によってのみ限定される。

[0091] 1. 口腔内崩壊錠用の添加剤組成物又は口腔内崩壊錠組成物の調製

表1に示す(A)～(D)成分及び(X)成分を用いた口腔内崩壊錠用の添加剤組成物、又は表1に示す(A)～(D)成分、(X)成分、及び(E)成分を用いた口腔内崩壊錠組成物を調製した。なお、(C)成分については、水に対する膨潤率を算出した。具体的には、精製水75mLをビーカーに入れ、スターラーで攪拌しながら、(C)成分5.0gを少しずつ加え、該成分を全て投入後、3分間攪拌した。懸濁液を100mLメスシリンダーに移し、100mLにメスアップ後、16時間静置し、膨潤後の体積を読み取った。読み取った体積を以下の数式に代入し、膨潤率を算出した。

[0092] [数2]

$$\text{膨潤率}[\%] = (\text{膨潤後体積}[\text{mL}] - \text{膨潤前体積}[\text{mL}]) / \text{膨潤前体積}[\text{mL}] \times 100$$

[0093]

[表1]

(A)	マンニトール	D-マンニトール
(B)	結晶セルロース	セオラス (旭化成社製)
(C)	クロスボドン	ポリプラスドン INF-10 (ASHLAND社製)、膨潤率80%
	クロスカルメロース ナトリウム	Ac-di-sol (FMC社製)、膨潤率744%
(D)	(D11)メタクリル酸 コポリマー	アクリル酸エチルとメタクリル酸との重合比率 1 : 1 コポリマーであるオイドラ ギット (登録商標) L100-55
	(D13)アミノアルキルメタ クリレートコポリマー	メタクリル酸ブチル、メタクリル酸 (2-ジメチルアミノエチル) 及びメタクリル 酸メチルの 1 : 2 : 1 コポリマーであるオイドラギット (登録商標) EPO
	(D2) エチルセルロース	EC-N50 (The Dow Chemical Company製)
	セルロースアセテート (酢酸セルロース)	CA-398-10NF (Eastman Chemical Company製)
(X)	カルメロース	カルメロース NS-300 (ニチリン化学工業社製)
	ステアリン酸 マグネシウム	太平化学産業株式会社製
	ステアリルフォルマ ル酸 ナトリウム	PRUV (JRSファーマ)
(E)	アセトアミノフェン	スベラネクス株式会社製
	アスコルビン酸	岩城製薬株式会社製

[0094] 1-1. 比較例 1, 2 及び実施例 1~7

(造粒物 1 の製造)

マンニトール 280 g、カルメロース 75 g、結晶セルロース 100 g、クロスボドン 40 g を流動層造粒機 (FL-LABO、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造粒物 1 を得た。

[0095] [実施例 1]

得られた造粒物 1 89.5 重量部に、アミノアルキルメタクリレートコポリマー 10.0 重量部及び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、打錠圧力 59.7 MPa において打錠し、直径 8.0 mm、隅角平錠、重量 200 mg の錠剤を得た。

[0096] [実施例 2]

得られた造粒物 1 79.5 重量部に、アミノアルキルメタクリレートコポリマー 20.0 重量部及び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、打錠圧力39.8MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0097] [実施例3]

得られた造粒物1 59.5重量部に、メタクリル酸コポリマー 40.0重量部及び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、打錠圧力79.6MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0098] [実施例4]

得られた造粒物1 39.5重量部に、メタクリル酸コポリマー 60.0重量部及び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、打錠圧力59.7MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0099] [比較例1]

得られた造粒物1 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、打錠圧力119.4MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0100] (造粒物2の製造)

マンニトール 220g、結晶セルロース 160g、クロスカルメローズナトリウム 20gを流動層造粒機(FL-LABO、株式会社パウレック)に投入し、精製水600gを12g/minの速度で噴霧することによって造粒物2を得た。

[0101] [実施例5]

得られた造粒物2 89.0重量部に、アミノアルキルメタクリレートコポリマー 10.0重量部及びフマル酸ステアリルナトリウム(SSF)(

PRUV、JRSファーマ) 1.0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、打錠圧力79.6MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0102] [実施例6]

得られた造粒物279.0重量部に、アミノアルキルメタクリレートコポリマー20.0重量部及びフマル酸ステアリルナトリウム (SSF) (PRUV、JRSファーマ) 1.0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、打錠圧力59.7MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0103] [実施例7]

得られた造粒物239.0重量部に、メタクリル酸コポリマー60.0重量部及びフマル酸ステアリルナトリウム (SSF) (PRUV、JRSファーマ) 1.0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、打錠圧力79.6MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0104] [比較例2]

得られた造粒物299.0重量部に、フマル酸ステアリルナトリウム (SSF) (PRUV、JRSファーマ) 1.0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、打錠圧力119.4MPaにおいて打錠し、直径8.0mm、隅角平錠、重量200mgの錠剤を得た。

[0105] 1-2. 実施例8~15, 19, 20

1-2-1. 造粒物1又は2を用いる場合 (実施例8~10, 13~15, 19)

錠剤組成及び打錠条件等の各条件を表2A、表2B、表3Aに示す通りとしたことを除いて、上記「1-1. 比較例1, 2及び実施例1~7」と同様

にして錠剤を得た。

[0106] 1-2-2. 造粒物1及び2のいずれも用いない場合（実施例11, 12, 20）

造粒を行わず、且つ、錠剤組成及び打錠条件等の各条件を表2A、表3Aに示す通りとしたことを除いて、上記「1-1. 比較例1, 2及び実施例1～7」と同様にして錠剤を得た。

[0107] 1-3. 比較例3～5及び実施例16～18, 21, 22

添加剤組成物に対し（E）成分を含む錠剤を製錠した。具体的には、錠剤組成及び打錠条件等の各条件を表2C、表3Bに示す通りとしたことを除いて、上記「1-1. 比較例1, 2及び実施例1～7」と同様にして錠剤を得た。

[0108] 2. 錠剤特性の測定

得られた錠剤について、以下の特性を測定した。結果を表2A, 2B, 2C、及び表3A, 3Bに示す。

（1）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、以下の式に従って硬度を求めた。6回の測定を行い、それらの平均値を測定結果とした。

（2）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（秒）（以下において、単に崩壊時間とも記載する。）を測定した。6回の測定を行い、それらの平均値を測定結果とした。

[0109] 3. 成形性の評価

錠剤の硬度を以下の式に基づいて引張強度に変換し、打錠圧力で除した値を、成形性の評価値とした。

[数3]

$$\text{引張強度 (MPa)} = (2 \times \text{錠剤硬度 [N]}) / (\pi \times \text{錠剤厚み [mm]} \times \text{錠剤径 [mm]})$$
$$\text{成形性評価値} = \text{引張強度} / \text{打錠圧力}$$

[0110] （D）成分を含まない場合に比べて成形性評価値が大きい場合、成形性が

向上したと評価できる。また、成形性評価値が大きいほど、成形性に優れていると評価できる。結果を表 2 A、2 B、2 C、及び表 3 A、3 B に示す。

[0111] [表2A]

		比較例 1	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 1	実施例 2	実施例 11	実施例 12	
造 粒 物 1	(A)	マンニトール	(56.3)	(55.7)	(55.1)	(54.6)	(50.6)	(45)	45	45
	(B)	結晶セルロース	(20.1)	(19.9)	(19.7)	(19.5)	(18.1)	(16.1)	16.1	16.1
	(C)	クロスビドン	(8)	(8.0)	(7.9)	(7.8)	(7.2)	(6.4)	6.4	6.4
	(X)	カルメロース	(15.1)	(14.9)	(14.8)	(14.6)	(13.6)	(12)	12	12
		99.5	98.5	97.5	96.5	89.5	79.5	-	-	
(D)	(D1)	(D11)メタクリル酸 コポリマー	-	-	-	-	-	-	-	-
		(D13)アミノアルキルメタク リレートコポリマー	-	1	2	3	10	20	20	20
	(D2)	エチルセルロース	-	-	-	-	-	-	-	-
		酢酸セルロース	-	-	-	-	-	-	-	-
(X)	ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
添加剤組成物合計		100	100	100	100	100	100	100	100	
[1](C)/{(A)+(B)+(C)}100重量部		9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	
[2](D)/{(A)+(B)}		0	0.013	0.027	0.040	0.15	0.33	0.33	0.33	
[3](D)/(C)		0	0.13	0.25	0.38	1.39	3.13	3.13	3.13	
打錠圧力[MPa]		119.4	119.4	119.4	99.5	59.7	39.8	40.7	25.5	
錠剤直径[mm]		8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	10.0	10.0	
錠剤重量[mg]		200	200	200	200	200	200	300	300	
錠剤硬度[N]		55.0	57.5	64	58.5	79.1	83.5	87.8	45.1	
水中崩壊時間[秒]		13	14	15	13	9	10	13	19	
成形性		0.011	0.012	0.013	0.014	0.029	0.043	0.037	0.028	

表中、各成分の配合量を示す数値の単位は、重量%である。但し、[1]~[3]の比率の単位は重量部である。

表中、括弧書きで示される数値は、造粒物 1 に含まれる成分の含有量(重量%)を示す。

[0112]

[表2B]

		比較例 1	実施例 3	実施例 4	実施例 13	実施例 14	実施例 15	
造 粒 物 1	(A)	マンニトール	(56.3)	(33.7)	(22.3)	(16.4)	(33.7)	(33.7)
	(B)	結晶セルロース	(20.1)	(12)	(8)	(5.8)	(12)	(12)
	(C)	クロスボビドン	(8)	(4.8)	(3.2)	(2.3)	(4.8)	(4.8)
	(X)	カルメロース	(15.1)	(9)	(6)	(4.4)	(9)	(9)
			99.5	59.5	39.5	29	59.5	59.5
(D)	(D1)	(D11)メタクリル酸 コポリマー	-	40	60	70	-	-
		(D13)アミノアルキルメタク リレートコポリマー	-	-	-	-	-	-
	(D2)	エチルセルロース	-	-	-	-	40	-
		酢酸セルロース	-	-	-	-	-	40
(X)	ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
添加剤組成物合計		100	100	100	100	100	100	
[1](C)/{(A)+(B)+(C)}100重量部		9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	
[2](D)/{(A)+(B)}		0	0.88	1.98	3.15	0.88	0.88	
[3](D)/(C)		0	8.33	18.75	30.43	8.33	8.33	
打錠圧力[MPa]		119.4	79.6	59.7	59.7	79.6	79.6	
錠剤直径[mm]		8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	
錠剤重量[mg]		200	200	200	200	200	200	
錠剤硬度[N]		55.0	68.0	67.6	52.2	79.1	72	
水中崩壊時間[秒]		13	11	11	10	9	9	
成形性		0.011	0.018	0.022	0.017	0.029	0.020	

表中、各成分の配合量を示す数値の単位は、重量%である。但し、[1]~[3]の比率の単位は重量部である。

表中、括弧書きで示される数値は、造粒物 1 に含まれる成分の含有量(重量%)を示す。

[0113]

[表2C]

		比較例 3	実施例 16	実施例 17	比較例 4	実施例 18	
造 粒 物 1	(A)	マンニトール	(56.2)	(55.5)	(44.9)	(56.2)	(55.5)
	(B)	結晶セルロース	(20.1)	(19.9)	(16.0)	(20.1)	(19.9)
	(C)	クロスビドン	(8.0)	(8.0)	(6.3)	(8.0)	(8.0)
	(X)	カルメロース	(15.1)	(14.9)	(12.0)	(15.1)	(14.9)
			99.4	98.3	79.2	99.4	98.3
(D)	(D1)	(D11)メタクリル酸 コポリマー	-	-	-	-	-
		(D13)アミノアルキルメタクリ レートコポリマー	-	1.1	20	-	1.1
	(D2)	エチルセルロース	-	-	-	-	-
		酢酸セルロース	-	-	-	-	-
(X)	ステアリン酸 マグネシウム	0.6	0.6	0.8	0.6	0.6	
添加剤組成物合計		100	100	100	100	100	
(E)		アセトアミノフェン	11.1	11.1	66.7	-	-
		アスコルビン酸	-	-	-	11.1	11.1
[1](C)/{(A)+(B)+(C)}100重量部		9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	
[2](D)/{(A)+(B)}		0	0.015	0.33	0	0.015	
[3](D)/(C)		0	0.14	3.17	0	0.14	
[4](E)/{(A)+(B)+(C)+(D)}100重量部		-	13.1	76.5	-	13.1	
打錠圧力[MPa]		203.4	132.6	44.2	203.4	132.6	
錠剤直径[mm]		12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	
錠剤重量[mg]		400	400	400	400	400	
錠剤硬度[N]		33.7	61.4	59.0	76.3	64.8	
水中崩壊時間[秒]		25	17	9	17	23	
成形性		0.003	0.008	0.020	0.007	0.010	

表中、各成分の配合量を示す数値及び[1]~[4]の比率の単位は、重量部である。

表中、括弧書きで示される数値は、造粒物1に含まれる成分の含有量(重量部)を示す。

[0114]

[表3A]

			比較例 2	実施例 5	実施例 19	実施例 6	実施例 20	実施例 7
造 粒 物 2	(A)	マンニトール	(54.4)	(49)	(45.6)	(43.4)	43.4	(21.4)
	(B)	結晶セルロース	(39.6)	(35.5)	(33.1)	(31.6)	31.6	(15.6)
	(C)	クロスカルメロース ナトリウム	(5)	(4.5)	(4.1)	(4)	4	(2)
			99.0	89.0	82.8	79.0	-	39.0
(D)	(D1)	(D11)メタクリル酸 コポリマー	-	-	-	-	-	60
		(D13)アミノアルキルメタク リレートコポリマー	-	10	16.2	20	20	
(X)		ステアリルフォル酸 ナトリウム	1	1	1	1	1	1
添加剤組成物合計			100	100	100	100	100	100
[1](C)/{(A)+(B)+(C)}100重量部			5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
[2](D)/{(A)+(B)}			0	0.12	0.21	0.27	0.27	1.62
[3](D)/(C)			0	2.22	3.95	5	5	30
打錠圧力[MPa]			79.6	79.6	44.2	59.7	50.9	79.6
錠剤直径[mm]			8.0	8.0	12.0	8.0	10.0	8.0
錠剤重量[mg]			200	200	400	200	300	200
錠剤硬度[N]			78.3	135.3	140.4	145.4	123.7	127.8
水中崩壊時間[秒]			14	14	14	18	15	16
成形性			0.024	0.041	0.077	0.058	0.045	0.034

表中、各成分の配合量を示す数値の単位は、重量%である。但し、[1]~[3]の比率の単位は重量部である。
表中、括弧書きで示される数値は、造粒物 2 に含まれる成分の含有量(重量%)を示す。

[0115]

[表3B]

			比較例 5	実施例 21	実施例 22
造 粒 物 2	(A)	マンニトール	(54.4)	(43.1)	(52.6)
	(B)	結晶セルロース	(39.6)	(31.3)	(38.2)
	(C)	クロスカルメロース ナトリウム	(4.9)	(3.9)	(4.8)
			98.9	78.3	95.6
(D)	(D1)	(D11)メタクリル酸 コポリマー	-	-	-
		(D13)アミノアルキルメタクリ レートコポリマー	-	20	3.3
(X)		ステアリン酸 ナトリウム	1.1	1.7	1.1
添加剤組成物合計			100	100	100
(E)		アセトアミノフェン	-	66.7	-
		アスコルビン酸	11.1	-	11.1
[1](C)/{(A)+(B)+(C)}100重量部			5.0	5.0	5.0
[2](D)/{(A)+(B)}			0	0.27	0.036
[3](D)/(C)			0	5.1	0.69
[4](E)/{(A)+(B)+(C)+(D)}100重量部			-	67.9	11.20
打錠圧力[MPa]			88.4	44.2	44.2
錠剤直径[mm]			12.0	12.0	12.0
錠剤重量[mg]			400	400	400
錠剤硬度[N]			86.3	72.7	59.1
水中崩壊時間[秒]			14	9	26
成形性			0.018	0.031	0.022

表中、各成分の配合量を示す数値及び[1]~[4]の比率の単位は、重量部である。

表中、括弧書きで示される数値は、造粒物2に含まれる成分の含有量(重量部)を示す。

[0116] 表2の結果から明らかなどおり、実施例1~4では、比較例1に比べて成形性が向上しており、さらに、崩壊性も向上していることが確認できた。また、表3の結果から明らかなどおり、実施例5~7では、比較例2に比べて成形性が向上しており、さらに、崩壊性も向上していることが確認できた。

請求の範囲

- [請求項1] (A) 水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤と、
- (B) 結晶セルロースと、
- (C) クロスポビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子と、
- (D) (D1) (メタ) アクリル系ポリマー、並びに／若しくは、(D2) エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーとを含む、口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。
- [請求項2] 前記(D1)成分が、[d11](メタ)アクリル酸アルキルエステル単位と、[d12](メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸アルキルエステル、(メタ)アクリル酸アミノアルキルエステル、及び(メタ)アクリル酸アンモニオアルキルエステルからなる群から選択されるモノマー単位とを含む(メタ)アクリル系コポリマーである、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。
- [請求項3] 前記(A)成分及び前記(B)成分の総量1重量部当たりの前記(D)成分の含有量が0.01～5重量部である、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。
- [請求項4] 前記(C)成分1重量部当たりの前記(D)成分の含有量が0.1～50重量部である、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。
- [請求項5] 前記(D)成分の含有量が1～70重量%である、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物。
- [請求項6] 請求項1に記載の口腔内崩壊錠用の添加剤組成物と、(E)医薬品有効成分とを含む、口腔内崩壊錠組成物。
- [請求項7] 前記添加剤組成物100重量部当たりの前記(E)成分の含有量が

0. 5～233重量部である、請求項6に記載の口腔内崩壊錠組成物。

[請求項8] 請求項6に記載の口腔内崩壊錠組成物を含む、口腔内崩壊錠。

[請求項9] (A) 水溶性糖類及び糖アルコールからなる群より選択される賦形剤と、(B) 結晶セルロースと、(C) クロスポビドン及びクロスカルメロースナトリウムからなる群より選択される膨潤型水不溶性高分子と、(D) (D1) (メタ) アクリル系ポリマー、並びに／若しくは、(D2) エチルセルロース、セルロースアセテート、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる群より選択されるセルロース系ポリマーと、(E) 医薬品有効成分とを混合し、口腔内崩壊錠組成物を調製する工程と、前記口腔内崩壊錠組成物を打錠する工程とを含む、口腔内崩壊錠の製造方法。

[請求項10] 前記打錠を打錠圧力20～600MPaにて行う、請求項9に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/011140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i FI: A61K47/38; A61K9/20; A61K47/26; A61K47/32		
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) A61K47/38; A61K9/20; A61K47/26; A61K47/32		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2011-513204 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 April 2011 (2011-04-28) production examples 1-5, example 1	1-10
X	JP 2016-124800 A (OHARA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11 July 2016 (2016-07-11) example 4	1-10
X	JP 2020-090484 A (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) 11 June 2020 (2020-06-11) examples 1, 2	1-10
X	JP 2009-132698 A (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) 18 June 2009 (2009-06-18) reference example 6, example 7	1-10
X	JP 03-130225 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 June 1991 (1991-06-04) examples 1, 2	1-10
X	WO 2017/111005 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) 29 June 2017 (2017-06-29) examples 5-18	1-10
X	JP 2010-120872 A (AKIYAMA JOZAI KABUSHIKI KAISHA) 03 June 2010 (2010-06-03) example 1	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "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		
Date of the actual completion of the international search 02 June 2023		Date of mailing of the international search report 13 June 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/011140

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/124282 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) 05 July 2018 (2018-07-05) examples 12, 15-17	1-10
X	JP 2016-222651 A (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 December 2016 (2016-12-28) example 2	1-10
X	WO 2021/171237 A1 (HK INNO.N CORP.) 02 September 2021 (2021-09-02) examples 17-19	1-10
X	WO 2020/239065 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 03 December 2020 (2020-12-03) example 6, table 2, experimental examples 11, 12	1-10
X	RANDALE, Shivsagar Ashok et al. Rapidly Disintegrating Tablets Containing Taste Masked Metoclopramide Hydrochloride Prepared by Extrusion-Precipitation Method. Chem. Pharm. Bull., 2010, vol. 58, no. 4, pp. 443-448 tables 1, 5	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/011140

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2011-513204	A	28 April 2011	US 2011/0091563 A1 examples WO 2009/113703 A2 CN 104127368 A KR 10-2010-0129761 A	
JP	2016-124800	A	11 July 2016	(Family: none)	
JP	2020-090484	A	11 June 2020	(Family: none)	
JP	2009-132698	A	18 June 2009	(Family: none)	
JP	03-130225	A	04 June 1991	US 5445830 A examples EP 410422 A2 KR 10-1991-0002429 A	
WO	2017/111005	A1	29 June 2017	US 2018/0369194 A1 examples EP 3395342 A1 CN 108366989 A KR 10-2018-0097581 A	
JP	2010-120872	A	03 June 2010	(Family: none)	
WO	2018/124282	A1	05 July 2018	US 2019/0343795 A1 examples EP 3563846 A1 CN 110167552 A	
JP	2016-222651	A	28 December 2016	(Family: none)	
WO	2021/171237	A1	02 September 2021	CN 115209875 A	
WO	2020/239065	A1	03 December 2020	US 2022/0233449 A1 table 2 JP 2022-534610 A EP 3977997 A1 CN 113825511 A KR 10-2022-0016116 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i FI: A61K47/38; A61K9/20; A61K47/26; A61K47/32		
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）） A61K47/38; A61K9/20; A61K47/26; A61K47/32 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 - 2023年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2023年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2023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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
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
X	JP 2011-513204 A (武田薬品工業株式会社) 28.04.2011 (2011 - 04 - 28) 製造例 1 - 5、実施例 1	1-10
X	JP 2016-124800 A (大原薬品工業株式会社) 11.07.2016 (2016 - 07 - 11) [実施例 4]	1-10
X	JP 2020-090484 A (日本化薬株式会社) 11.06.2020 (2020 - 06 - 11) [実施例 1]、[実施例 2]	1-10
X	JP 2009-132698 A (日本化薬株式会社) 18.06.2009 (2009 - 06 - 18) 参考例 6、実施例 7	1-10
X	JP 03-130225 A (大塚製薬株式会社) 04.06.1991 (1991 - 06 - 04) 実施例 1 - 2	1-10
X	WO 2017/111005 A1 (富山化学工業株式会社) 29.06.2017 (2017 - 06 - 29) 実施例 5 - 1 8	1-10
X	JP 2010-120872 A (秋山錠剤株式会社) 03.06.2010 (2010 - 06 - 03) 実施例 1	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" 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、一般的な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の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抵触するものではなく、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	02.06.2023	国際調査報告の発送日 13.06.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 福山 則明 4C 4870 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

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
X	WO 2018/124282 A1 (富山化学工業株式会社) 05.07.2018 (2018 - 07 - 05) 実施例 1 2、1 5 - 1 7	1-10
X	JP 2016-222651 A (沢井製薬株式会社) 28.12.2016 (2016 - 12 - 28) 実施例 2	1-10
X	WO 2021/171237 A1 (HK INNO.N CORPORATION) 02.09.2021 (2021 - 09 - 02) EXAMPLES 17-19	1-10
X	WO 2020/239065 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 03.12.2020 (2020 - 12 - 03) 実施例 6、表 2、実験例 1 1 - 1 2	1-10
X	RANDALE, Shivsagar Ashok et al., Rapidly Disintegrating Tablets Containing Taste Masked Metoclopramide Hydrochloride Prepared by Extrusion- Precipitation Method, Chem. Pharm. Bull., 2010, Vol. 58, No. 4, pp. 443-448 Table 1, Table 5	1-10

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/011140

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2011-513204 A	28.04.2011	US 2011/0091563 A1 EXAMPLES WO 2009/113703 A2 CN 104127368 A KR 10-2010-0129761 A	
JP 2016-124800 A	11.07.2016	(ファミリーなし)	
JP 2020-090484 A	11.06.2020	(ファミリーなし)	
JP 2009-132698 A	18.06.2009	(ファミリーなし)	
JP 03-130225 A	04.06.1991	US 5445830 A EXAMPLES EP 410422 A2 KR 10-1991-0002429 A	
WO 2017/111005 A1	29.06.2017	US 2018/0369194 A1 EXAMPLES EP 3395342 A1 CN 108366989 A KR 10-2018-0097581 A	
JP 2010-120872 A	03.06.2010	(ファミリーなし)	
WO 2018/124282 A1	05.07.2018	US 2019/0343795 A1 EXAMPLES EP 3563846 A1 CN 110167552 A	
JP 2016-222651 A	28.12.2016	(ファミリーなし)	
WO 2021/171237 A1	02.09.2021	CN 115209875 A	
WO 2020/239065 A1	03.12.2020	US 2022/0233449 A1 TABLE 2 JP 2022-534610 A EP 3977997 A1 CN 113825511 A KR 10-2022-0016116 A	