

(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
2018年2月1日(01.02.2018)



(10) 国際公開番号
WO 2018/021265 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/26 (2006.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/026762
- (22) 国際出願日: 2017年7月25日(25.07.2017)
- (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 2016-147515 2016年7月27日(27.07.2016) JP
- (71) 出願人: 沢井製薬株式会社(SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 東山 陽一 (HIGASHIYAMA Yoichi); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 伊豆井 航 (IZUI Wataru); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 原田 綾子 (HARADA Ayako); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 荻原 悟 (OGIHARA Satoru); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 野沢 健児 (NOZAWA Kenji); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 菊岡 広晃 (KIKUOKA Hiroaki); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP).

(54) Title: ADDITIVE COMPOSITION FOR ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠添加用組成物

		EE	FF	FF	FF	FF
		実施例12	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22
プレミクス添加剤 ^{AA}		GG 本願	グランフィラーD	ファーマバースト	Smart EX	パーテックODT
BB 打圧 6kN	硬度(N) ^{CC}	32	HH 33	II 34	JJ 56	KK 40
	口腔内崩壊(秒)	DD 11	10	11	27	60
BB 打圧 9kN	硬度(N) ^{CC}	57	53	51	78	107
	口腔内崩壊(秒)	DD 12	11	13	42	88
BB 打圧 12kN	硬度(N) ^{CC}	78	63	64	111	183
	口腔内崩壊(秒)	DD 15	11	15	82	105

- AA Premix additive
 BB Punching pressure
 CC Hardness (N)
 DD Oral disintegration (sec)
 EE Example
 FF Comparative example
 GG Present application
 HH GRANFILLER D
 II Pharmaburst
 JJ Smart EX
 KK Parateck ODT

(57) Abstract: Provided are: a novel additive which is for an orally disintegrating tablet and imparts rapid disintegrability and tablet hardness to the orally disintegrating tablet; and a method for producing the additive. An additive for an orally disintegrating tablet according to one embodiment of the present invention is characterized by comprising D-mannitol, low-substituted hydroxypropyl celluloses (excluding those in which the average particle size is 20 μm or less and the degree of substitution of hydroxypropoxy groups is 11%, those in which the average particle size is 45 μm or less and the degree of substitution of hydroxypropoxy groups is 14%, and those in which the average particle size is 45 μm or less, the degree of substitution of hydroxypropoxy groups is 11%, and the particle diameter at 90% of the cumulative particle



WO 2018/021265 A1

〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番
30号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人:特許業務法人高橋・林アンドパートナーズ(TAKAHASHI, HAYASHI AND PARTNER PATENT ATTORNEYS, INC.); 〒1440052 東京都大田区蒲田5-24-2 損保ジャパン日本興亜蒲田ビル9階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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))

size distribution is 100 μm or less), crospovidone, and crystalline cellulose.

(57) 要約: 口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する新規な口腔内崩壊錠用添加剤及びその製造方法を提供する。本発明に一実施形態に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(ただし、平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%、平均粒子径が $45\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が14%、及び平均粒子径が $45\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%且つ90%積算粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下のものを除く)、クロスロビドン、結晶セルロースを含んでなること、を特徴とする。

明 細 書

発明の名称： 口腔内崩壊錠添加用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、口腔内崩壊錠用添加剤及び口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法に関する。特に、本発明は、添加することにより、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する口腔内崩壊錠用添加剤及び口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに崩壊し、口腔内の唾液や少量の水で服用可能な固形製剤である。このため、患者が服用しやすい口腔内崩壊錠への需要は高まりを見せている。口腔内崩壊錠は、口腔内の唾液のみ又は少量の水で約30秒前後、もしくはそれ以下の時間で速やかに崩壊することが望まれる。

[0003] 一方、口腔内崩壊錠の製造性、また患者による取扱いのために、口腔内崩壊錠には一定の硬度が要求される。したがって、口腔内崩壊錠の崩壊時間と硬度とを所定の範囲に調整する必要がある。

[0004] 口腔内崩壊錠の崩壊時間と硬度とを調整するには、口腔内崩壊錠に添加する添加剤の種類や含有量を種々検討する必要がある。このような添加剤の種類及び含有量の検討には、膨大な組合せが想定されるため、莫大な労力とコストを要する。このため、予め組成を検討したプレミクス添加剤が提案されている。

[0005] 例えば、特許文献1には、ヒドロキシプロポキシ基置換度が5～16質量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、第1の糖又は糖アルコール及び水を少なくとも含んでなる水分散液を添加しながら、第2の糖又は糖アルコールの造粒を行う造粒工程を少なくとも含んでなる複合造粒物の製造方法が記載されている。特許文献1は、特許文献2に記載された錠剤の製造方法を用いた口腔内崩壊錠用の基剤を開示するもので

ある。

[0006] 特許文献3には、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、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムから選択される1成分以上である第二の崩壊剤成分、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と、第一湿式造粒工程で得られた造粒物と該三成分中の残りの一成分を用いる第二湿式造粒工程を含む前記製造方法、更に、第四成分として結晶セルロースを含む製造方法、第二湿式造粒工程で得られた造粒物に結晶セルロースを混合する第三工程を含む製造方法が記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2014-015459号公報
特許文献2：特許第5753661号公報
特許文献3：国際公開第2013/146917号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 特許文献1の口腔内崩壊錠用の基剤は、口腔内崩壊時間が長く、より速やかな崩壊性が求められる。また、特許文献3の崩壊性粒子組成物は、加湿条件下で保存すると、口腔内崩壊錠の厚みが大幅に増加し硬度が大幅に低下する問題があった。

[0009] 本発明の一つの目的は、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する新規な口腔内崩壊錠用添加剤及びその製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明の一実施形態によると、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ただし、平均粒子径が20 μ m以下且つヒドロキシプロポ

キシ基の置換度が11%、平均粒子径が45 μm 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が14%、及び平均粒子径が45 μm 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%且つ90%積算粒子径が100 μm 以下のものを除く)、クロスポビドン、結晶セルロースを含んでなること、を特徴とする、口腔内崩壊錠用添加剤が提供される。

[0011] 前記口腔内崩壊錠用添加剤において、前記D-マンニトールは、平均粒子径が50 μm 以下であってもよい。

[0012] 前記口腔内崩壊錠用添加剤において、前記クロスポビドンは、平均粒子径が100 μm 以下であってもよい。

[0013] 前記口腔内崩壊錠用添加剤において、前記結晶セルロースは、嵩密度が0.22 g/cm^3 以上であってもよい。

[0014] また、本発明の一実施形態によると、前記何れかに記載の口腔内崩壊錠用添加剤と、医薬活性成分と、を含むこと、を特徴とする、口腔内崩壊錠が提供される。

[0015] また、本発明の一実施形態によると、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ただし、平均粒子径が20 μm 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%、平均粒子径が45 μm 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が14%、及び平均粒子径が45 μm 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%且つ90%積算粒子径が100 μm 以下のものを除く）を水に分散して分散液を調製し、D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロースを含む混合物に、前記分散液を噴霧しながら、造粒すること、を特徴とする、口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法が提供される。

[0016] 前記口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法において、前記D-マンニトールは、平均粒子径が50 μm 以下であってもよい。

[0017] 前記口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法において、前記クロスポビドンは、平均粒子径が100 μm 以下であってもよい。

[0018] 前記口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法において、前記結晶セルロースは、嵩密度が0.22 g/cm^3 以上であってもよい。

発明の効果

[0019] 本発明の一実施形態によると、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する新規な口腔内崩壊錠用添加剤及びその製造方法が提供される。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図2]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図3]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図4]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図5]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図6]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図7]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図8]比較例の口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図9]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の各打圧での硬度と口腔内崩壊時間の測定結果である。

[図10]本発明の一実施例に係る口腔内崩壊錠の保存前後での口腔内崩壊錠の厚み及び硬度の変化の評価結果である。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤及びその製造方法について説明する。但し、本発明の口腔内崩壊錠用添加剤及びその製造方法は、以下に示す実施の形態及び実施例の記載内容に限定して解釈されるものではない。

[0022] 本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、一実施形態において、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、結晶セルロースを含んでなる。ただし、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（以下、L-HPCCともいう。）には、平均粒子径が $20\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%、平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が14%、及び平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%且つ90%積算粒子径が $100\ \mu\text{m}$ 以下のものは除かれる。ここで、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシ基の置換度の測定方法は、第十六改正日本薬局方に基づく。置換度は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース中のヒドロキシプロポキシ基を質量%で示す。平均粒子径が $20\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%、平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が14%、及び平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%且つ90%積算粒子径が $100\ \mu\text{m}$ 以下の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有すると、口腔内崩壊時間が延長し、好ましくない。なお、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの平均粒子径は当業者に広く知られた方法であるレーザー回折法により決定される。

[0023] 本発明の一実施形態に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以上且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が11%以下であることが好ましい。

[0024] このような低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、例えば、信越化学工業株式会社のLH-11、LH-21、LH-22、LH-B1及びNBD-022からなる群から選択されるが、これらに限定されるものではない。各低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの物性を表1に示す。特に、NBD-022は、口腔内崩壊錠の硬度を維持しつつ、20秒以内の速やかな口腔内崩壊時間を得ることができるため、好ましい。なお、表1に、LH-21、NBD-021及びNBD-020は、後述する比較例として用いたため、それらの物性を参考として示す。

[表1]

	粒子形態	ヒドロキシプロポキシ基 (%)	平均粒子径 (μm)	90%積算粒子径 (μm)
LH-11	長繊維状	11	55	175
LH-21	やや繊維状	11	45	135
LH-22	やや繊維状	8	45	135
LH-B1	非繊維状	11	55	125
NBD-022	短繊維状	8	45	100
LH-31	微粉	11	20	70
NBD-021	短繊維状	11	45	100
NBD-020	短繊維状	14	45	100

[0025] 本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤に添加するD-マンニトールは、特に限定されない。一実施形態において、D-マンニトールは、平均粒子径が50 μm 以下であることが好ましい。平均粒子径が50 μm 以下のD-マンニトールとしては、例えば、三菱商事フードテック株式会社のマンニットPが挙げられるがこれに限定されるものではない。なお、D-マンニトールの平均粒子径は当業者に広く知られた方法であるレーザー回折法により決定される。

[0026] 本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤に添加するクロスポビドンは、平均粒子径が100 μm 以下であることが好ましく、平均粒子径が50 μm 以下であることがより好ましい。平均粒子径が100 μm 以下のクロスポビドンをを用いると、口腔内崩壊錠に必要な硬度をより得やすくなり、好ましい。なお、クロスポビドンの平均粒子径は当業者に広く知られた方法であるレーザー回折法により決定される。

[0027] 一実施形態において、クロスポビドンは、例えば、BASFのコリドンCL-F、コリドンCL-SF、コリドンCL-Mからなる群から選択されるが、これらに限定されるものではない。各クロスポビドンの物性を表2に示す。特に、コリドンCL-Mは、口腔内崩壊錠の硬度を維持しつつ、速やかな口腔内崩壊時間を得ることができるため、好ましい。

[表2]

	膨潤圧 (kPa)	粒子径 (μm)
CL	170	110~130
CL-F	30	20~40
CL-SF	25	10~30
CL-M	70	3~10

[0028] 一実施形態において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンとの含有比は、11 : 2~5 : 3であることが好ましい。この比率範囲の中で、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量を減量すると、速やかな崩壊性が得られるとともに、後述する流動層造粒に掛かる時間が短くなり、製造性が向上する。

[0029] 本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤に添加する結晶セルロースは、嵩密度が 0.22 g/cm^3 以上であることが好ましい。嵩密度が 0.22 g/cm^3 未満の結晶セルロースは低打圧条件下ではスティッキングを生じることがあるため、嵩密度が 0.22 g/cm^3 以上である結晶セルロースが好ましい。なお、結晶セルロースの嵩密度は、第十六改正日本薬局方の結晶セルロースの項に記載の嵩密度の測定方法によって決定される。

[0030] 一実施形態において、結晶セルロースは、例えば、旭化成株式会社のUF-702、UF-711、PH-101、PH-101D、PH-102、PH-200、PH-301、PH-301D、PH-302、PH-F20JPからなる群から選択されるが、これらに限定されるものではない。各結晶セルロースの物性を表3に示す。特に、平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 且つ嵩密度が 0.22 g/cm^3 のUF-711及び平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 且つ嵩密度が 0.29 g/cm^3 のPH-101は、スティッキングを生じることなく、口腔内崩壊錠の硬度を維持することができるため、好ましい。

[表3]

グレード	平均粒子径 (μm)	嵩密度 (g/cm^3)	乾燥減量 (%)	安息角 (度)
UF-702	90	0.29	2.0-6.0	34
UF-711	50	0.22	2.0-6.0	42
KG-802	50	0.21	2.0-6.0	49
KG-1000	50	0.12	2.0-6.0	57
PH-101	50	0.29	2.0-6.0	45
PH-101D	50	0.29	1.0-3.0	45
PH-102	90	0.3	2.0-6.0	42
PH-200	170	0.35	2.0-6.0	36
PH-301	50	0.41	2.0-6.0	41
PH-301D	50	0.41	1.0-3.0	41
PH-302	90	0.43	2.0-6.0	38
PH-F20JP	20	0.23	7.0 以下	60 以上

[0031] 本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、上記の各添加剤のグレードと各添加剤の含有量を調整することにより、口腔内崩壊錠を所望の崩壊時間と硬度に調整することができる。本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する新規な口腔内崩壊錠用添加剤である。

[0032] 本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤と、医薬活性成分と、を含む口腔内崩壊錠を製することができる。医薬活性成分は、特に限定されず、種々の医薬活性成分を用いて口腔内崩壊錠を製することができる。口腔内崩壊錠は、本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤と、医薬活性成分と、滑沢剤を混合し、打錠することにより製造することができる。滑沢剤は特に限定されず、公知の滑沢剤を用いることができる。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、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、水素添加植物油、マイクロクリスタリンワックス、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールなどを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

[0033] 口腔内崩壊錠には、その他の添加剤として、例えば、矯味剤、香料、流動化剤、帯電防止剤、界面活性剤、湿潤剤、増量剤、吸着剤、防湿剤、抗酸化剤

、保存剤（例えば防腐剤など）、緩衝剤などを用いることもできる。また、口腔内崩壊錠をフィルムコートすることもできる。

[0034]（口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法）

本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、流動層造粒により製造することが好ましい。特に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ただし、平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 、平均粒子径が $45\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 14% 、及び平均粒子径が $45\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 且つ 90% 積算粒子径が 100 以下のものを除く）を水に分散した分散液を用いて流動層造粒することが好ましい。攪拌練合法を用いると、口腔内崩壊錠の硬度が著しく低下するため、好ましくない。

[0035] 例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ただし、平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 、平均粒子径が $45\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 14% 、及び平均粒子径が $45\mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 且つ 90% 積算粒子径が 100 以下のものを除く）を水（精製水）に分散して分散液を調製する。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに分散して流動層造粒すると、スティッキングが生じるため、好ましくない。D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロースを混合して、混合物を得る。この混合物に前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を噴霧しながら、流動層造粒することにより、本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤を製造することができる。また、本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、造粒物を篩により整粒することが好ましい。

[0036]（口腔内崩壊錠の製造方法）

本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤と、医薬活性成分と、滑沢剤とを混合し、打錠することにより口腔内崩壊錠を製造することができる。また、上述したその他の添加剤を添加して混合し、口腔内崩壊錠を製造することもできる。公知の方法により、口腔内崩壊錠をフィルムコートすることもできる。

[0037] 以上説明したように、本発明によると、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する新規な口腔内崩壊錠用添加剤及びその製造方法を提供することができる。

実施例

[0038] (実施例1)

本発明の実施例1として、口腔内崩壊錠を製造した。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして信越化学工業株式会社のNBD-022 55gを745mlの精製水に分散し、分散液を調製した。流動層造粒装置（パウレック社製、機種：MP-01）にて、D-マンニトールとして三菱商事フードテック株式会社のマンニットP 385g、クロスポビドンとしてBASFのコリドンCL-F 10g、結晶セルロースとして旭化成株式会社のPH-101 50gを混合して、混合物を得た。得られた混合物に前記分散液を噴霧しながら、流動層造粒を行った。得られた造粒物を篩22号で整粒し、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社）5gを混合して、打錠前粉末を得た。打錠機（VELA5、菊水製作所社製）を用い、重量200mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、実施例1の口腔内崩壊錠を得た。

[0039] (比較例1)

比較例1として、造粒液に精製水を用い、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロースの混合物に噴霧しながら流動層造粒を行ったこと以外は、実施例1と同様に、比較例1の口腔内崩壊錠を製した。

[0040] (比較例2)

比較例2として、添加する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの半量を精製水に分散して造粒液を調製し、添加量の半量の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロースの混合物に噴霧しながら流動層造粒を行ったこと以外は、実施例1と同様に、比較例2の口腔内崩壊錠を製した。

[0041] (比較例3)

比較例3として、結晶セルロースを精製水に分散して造粒液を調製し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、クロスポビドンの混合物に噴霧しながら流動層造粒を行ったこと以外は、実施例1と同様に、比較例3の口腔内崩壊錠を製した。

[0042] (比較例4)

比較例4として、添加する結晶セルロースの半量を精製水に分散して造粒液を調製し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、添加量の半量の結晶セルロースの混合物に噴霧しながら流動層造粒を行ったこと以外は、実施例1と同様に、比較例4の口腔内崩壊錠を製した。

[0043] (比較例5)

比較例5として、クロスポビドンを精製水に分散して造粒液を調製し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、結晶セルロースの混合物に噴霧しながら流動層造粒を行ったこと以外は、実施例1と同様に、比較例5の口腔内崩壊錠を製した。

[0044] 打圧を6kN、9kN及び12kNとして、実施例1及び比較例1～5の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。

[0045] (硬度)

実施例1及び比較例1～5の口腔内崩壊錠について、錠剤硬度計(DC-50、岡田精工)を用いて錠剤の硬度を測定し、3錠の測定値の平均値を算出した。

[0046] (口腔内崩壊時間)

実施例1及び比較例1～5の口腔内崩壊錠について、官能試験による口腔内崩壊時間を測定した。

[0047] 3つの打圧で打錠した実施例1及び比較例1～5の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図1に示す。図1の結果から、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース全量を分散液として流動層造粒した実施例1の口腔内崩壊錠は、打圧に応じた硬度が得られ、成形性に優

れることが明らかとなった。

[0048] (マンニトールのグレードの検討)

マンニトールのグレードが口腔内崩壊錠に与える影響について検討した。

[0049] (比較例6)

比較例6の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、マンニトールをROQUETTE PHARMAのペアリトール(登録商標)C100に変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例6の口腔内崩壊錠を製した。

[0050] (比較例7)

比較例7の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、マンニトールを三菱商事フードテック株式会社のマンニットQに変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例7の口腔内崩壊錠を製した。

[0051] 打圧を6 k N、9 k N及び12 k Nとして、実施例1及び比較例6～7の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した実施例1及び比較例6～7の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図2に示す。なお、図2の測定結果は、それぞれ5錠の平均値である。図2から、実施例1の口腔内崩壊錠は打圧を高くしても優れた崩壊性を示すことが明らかとなった。一方、比較例6～7の口腔内崩壊錠では、口腔内崩壊時間が40秒以上に遅延した。

[0052] (低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのグレードの検討)

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのグレードが口腔内崩壊錠に与える影響について検討した。

[0053] (実施例2)

実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、別ロットの実施例2の口腔内崩壊錠を製した。

[0054] (実施例3)

実施例3の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤

において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを信越化学工業株式会社のLH-21に変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例3の口腔内崩壊錠を製した。

[0055] (実施例4)

実施例4の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを信越化学工業株式会社のLH-B1に変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例4の口腔内崩壊錠を製した。

[0056] (比較例8)

比較例8の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを信越化学工業株式会社のLH-31に変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例8の口腔内崩壊錠を製した。

[0057] (比較例9)

比較例9の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを信越化学工業株式会社のNBD-021に変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例9の口腔内崩壊錠を製した。

[0058] 打圧を6kN、9kN及び12kNとして、実施例2～4及び比較例8～9の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した実施例2～4及び比較例8～9の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図3に示す。図3の結果から、実施例2の口腔内崩壊錠は打圧に応じた硬度が得られるとともに、最も優れた崩壊性を示すことが明らかとなった。また、実施例3及び4の口腔内崩壊錠についても、打圧に応じた硬度が得られるとともに、優れた崩壊性を示すことが明らかとなった。一方、比較例8～9の口腔内崩壊錠では、12kNで打錠すると、口腔内崩壊時間が30秒よりも遅延することが明らかとなった。

[0059] なお、本実施例の分散液濃度では、LH-11、LH-22では、流動層造

粒装置のスプレーノズルが詰まってしまう、これらのグレードの低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いる場合には、分散液濃度を変更する必要があることが明らかとなった。また、NBD-020では嵩密度が小さすぎため、充填不良により打錠できないことが明らかとなった。

[0060] (低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンの含有量比の検討)

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンの含有量比が口腔内崩壊錠に与える影響について検討した。

[0061] (実施例5)

実施例5の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、D-マンニトールを380g、更には低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンとの割合が11:3となるように、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを55g、クロスポビドンを15gに変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例5の口腔内崩壊錠を製した。

[0062] (実施例6)

実施例6の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、D-マンニトールを395g、更には低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンとの割合が8:3となるように、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを40g、クロスポビドンを15gに変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例6の口腔内崩壊錠を製した。

[0063] (実施例7)

実施例7の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、D-マンニトールを400g、更には低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンとの割合が8:2となるように、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを40g、クロスポビドンを10gに変更したこと以外は、実施例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例7の口腔

内崩壊錠を製した。

[0064] (実施例 8)

実施例 8 の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例 1 の口腔内崩壊錠用添加剤において、D-マンニトールを 410 g、更には低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンとの割合が 5 : 3 となるように、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 25 g、クロスポビドンを 15 g に変更したこと以外は、実施例 1 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例 8 の口腔内崩壊錠を製した。

[0065] (実施例 9)

実施例 9 の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例 1 の口腔内崩壊錠用添加剤において、D-マンニトールを 415 g、更には低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとクロスポビドンとの割合が 5 : 2 となるように、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 25 g、クロスポビドンを 10 g に変更したこと以外は、実施例 1 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例 9 の口腔内崩壊錠を製した。

[0066] 打圧を 6 kN、9 kN 及び 12 kN として、実施例 2 及び 5 ~ 9 の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3 つの打圧で打錠した実施例 2 及び 5 ~ 9 の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図 4 に示す。図 4 の結果から、何れの口腔内崩壊錠でも、十分な硬度と、30 秒以下の速やかな口腔内崩壊時間が得られることが明らかとなった。また、クロスポビドンに対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量を減量すると、口腔内崩壊時間が短くなることが明らかとなった。一方、クロスポビドンに対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量を増量すると、口腔内崩壊錠の硬度を高められる。本発明に係る口腔内崩壊錠は、クロスポビドンに対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量を調整することにより、口腔内崩壊時間と硬度を任意に調整することができる。

[0067] (結晶セルロースのグレードの検討)

結晶セルロースのグレードが口腔内崩壊錠に与える影響について検討した。

[0068] (実施例10)

実施例10の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例8の口腔内崩壊錠用添加剤において、結晶セルロースを旭化成株式会社のUF-711に変更したこと以外は、実施例8の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例10の口腔内崩壊錠を製した。

[0069] (比較例10)

比較例10の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例8の口腔内崩壊錠用添加剤において、結晶セルロースを旭化成株式会社のKG-1000に変更したこと以外は、実施例8の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例10の口腔内崩壊錠を製した。

[0070] (比較例11)

比較例11の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例8の口腔内崩壊錠用添加剤において、結晶セルロースを旭化成株式会社のKG-802に変更したこと以外は、実施例8の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例11の口腔内崩壊錠を製した。

[0071] 打圧を6kN、9kN及び12kNとして、実施例8、10及び比較例10～11の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した実施例8、10及び比較例10～11の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図5に示す。なお、図5の測定結果は、それぞれ5錠の平均値である。図5の結果から、実施例8及び10の口腔内崩壊錠では、十分な硬度が得られることが明らかとなった。しかし、比較例10～11の口腔内崩壊錠では、6kNで打錠した場合、スティッキングが生じ、打錠前の粉末の流動性も悪いことが明らかとなった。

[0072] (クロスビドンのグレードの検討)

クロスビドンのグレードが口腔内崩壊錠に与える影響について検討した。

[0073] (実施例11)

実施例11の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例8の口腔内崩壊錠用添加剤において、クロスビドンをBASFのコリドンCL-SFに変更したこ

と以外は、実施例 8 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例 1 1 の口腔内崩壊錠を製した。

[0074] (実施例 1 2)

実施例 1 2 の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例 8 の口腔内崩壊錠用添加剤において、クロスビドン を B A S F のコリドン C L - M に変更したこと以外は、実施例 8 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、実施例 1 2 の口腔内崩壊錠を製した。

[0075] (比較例 1 2)

比較例 1 2 の口腔内崩壊錠用添加剤として、実施例 8 の口腔内崩壊錠用添加剤において、クロスビドン を B A S F のコリドン C L に変更したこと以外は、実施例 8 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例 1 2 の口腔内崩壊錠を製した。

[0076] 打圧を 6 k N、9 k N 及び 1 2 k N として、実施例 8、1 1 ~ 1 2 及び比較例 1 2 の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3 つの打圧で打錠した実施例 8、1 1 ~ 1 2 及び比較例 1 2 の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図 5 に示す。なお、図 5 の測定結果は、それぞれ 5 錠の平均値である。図 5 の結果から、実施例 8、1 1 ~ 1 2 の口腔内崩壊錠は打圧に応じて十分な硬度を得られることが明らかとなった。一方、比較例 1 2 の口腔内崩壊錠では、十分な硬度を得られないことが明らかとなった。

[0077] (製造方法の比較)

上述した実施例以外の他の製造方法についても検討した。

[0078] (比較例 1 3)

比較例 1 3 として、分散液の溶媒としてエタノールを一部用いて口腔内崩壊錠を製造した。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして信越化学工業株式会社の N B D - 0 2 2 2 5 g を 3 5 0 m l のエタノール：精製水 = 8 : 2 の混液に分散し、分散液を調製した。流動層造粒装置（パウレック社製、機種：MP-01）にて、D - マンニトールとして三菱商事フードテック株

式会社のマンニットP 410g、クロスポビドンとしてBASFのコリドンCLF 15g、結晶セルロースとして旭化成株式会社のPH-10150gを混合して、混合物を得た。得られた混合物に前記分散液を噴霧しながら、流動層造粒を行った。得られた造粒物を篩22号で整粒し、比較例13の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例13の口腔内崩壊錠用添加剤にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社）5gを混合して、打錠前粉末を得た。打錠機（VELA5、菊水製作所社製）を用い、重量200mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例13の口腔内崩壊錠を得た。

[0079]（比較例14）

攪拌練合により比較例14の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。

[0080] 打圧を6kN、9kN及び12kNとして、実施例8及び比較例13～14の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した実施例8及び比較例13～14の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図6に示す。図6の測定結果から、実施例8の口腔内崩壊錠は打圧に応じて十分な硬度を得られることが明らかとなった。一方、比較例13の口腔内崩壊錠用添加剤では打錠することができなかった。また、攪拌練合による比較例14の口腔内崩壊錠では、十分な硬度を得ることができなかった。

[0081]（崩壊剤の検討）

クロスポビドン以外の崩壊剤について検討した。

[0082]（比較例15）

比較例15として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして信越化学工業株式会社のNBD-022 25gを350mlの精製水に分散し、分散液を調製した。流動層造粒装置（パウレック社製、機種：MP-01）にて、D-マンニトールとして三菱商事フードテック株式会社のマンニットP 410gと、崩壊剤として旭化成株式会社の部分アルファ化デンプン PCS 15g、結晶セルロースとして旭化成株式会社のPH-10150gの混合物に前記分散液を噴霧しながら、流動層造粒を行った。得られた造粒物を

篩 22 号で整粒し、比較例 15 の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例 15 の口腔内崩壊錠用添加剤にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社） 5 g を混合して、打錠前粉末を得た。打錠機（VELA5、菊水製作所社製）を用い、重量 200 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、比較例 15 の口腔内崩壊錠を得た。

[0083]（比較例 16）

比較例 16 として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして信越化学工業株式会社の NBD-022 25 g を 350 ml の精製水に分散し、分散液を調製した。流動層造粒装置（パウレック社製、機種：MP-01）にて、D-マンニトールとして三菱商事フードテック株式会社のマンニトール P410 g と、崩壊剤として五徳薬品株式会社のカルメロース NS30015 g、結晶セルロースとして旭化成株式会社の PH-101 50 g の混合物に前記分散液を噴霧しながら、流動層造粒を行った。得られた造粒物を篩 22 号で整粒し、比較例 16 の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例 16 の口腔内崩壊錠用添加剤にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社） 5 g を混合して、打錠前粉末を得た。打錠機（VELA5、菊水製作所社製）を用い、重量 200 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、比較例 16 の口腔内崩壊錠を得た。

[0084] 打圧を 6 kN、9 kN 及び 12 kN として、実施例 8 及び比較例 15～16 の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した実施例 8 及び比較例 15～16 の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図 7 に示す。図 7 の測定結果から、実施例 8 の口腔内崩壊錠は打圧に応じて十分な硬度を得られることが明らかとなった。一方、比較例 15 の口腔内崩壊錠用添加剤では十分な硬度を得ることができなかった。また、比較例 16 の口腔内崩壊錠ではスティッキングが生じた。

[0085]（比較例 17）

比較例 17 として、特許文献 2 の実施例 1 に準じて口腔内崩壊錠を製造した。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして信越化学工業株式会社の N

BD-020 25 g を 350 ml の精製水に分散し、分散液を調製した。流動層造粒装置（パウレック社製、機種：MP-01）にて、D-マンニトールとして三菱商事フードテック株式会社のマンニトP 475 g に前記分散液を噴霧しながら、流動層造粒を行った。得られた造粒物を篩22号で整粒し、比較例17の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例17の口腔内崩壊錠用添加剤にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社）5 g を混合して、打錠前粉末を得た。打錠機（VELA5、菊水製作所社製）を用い、重量200 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、比較例17の口腔内崩壊錠を得た。

[0086]（比較例18）

比較例18として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして信越化学工業株式会社のNBD-022に変更したこと以外は、比較例17と同様の方法により、比較例18の口腔内崩壊錠を製した。

[0087] 打圧を6 kN、9 kN及び12 kNとして、比較例17及び18の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した比較例17及び18の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図8に示す。図8の測定結果から、比較例17の口腔内崩壊錠では、十分な硬度と速やかな口腔内崩壊時間を得ることができなかった。また、比較例18の結果より、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのグレードを変更するのみでは口腔内崩壊錠の十分な硬度を得ることはできなかった。したがって、上述したような種々の添加剤の検討が必要であることが明らかである。

[0088]（従来技術のプレミクス添加剤との比較）

従来技術のプレミクス添加剤を用いて口腔内崩壊錠を製して、比較を行った。

[0089]（比較例19）

比較例19の口腔内崩壊錠用添加剤としてダイセルファインケム株式会社のGRANFILLER-D（登録商標）を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例19の口腔内崩壊錠用添加剤500 g にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株

式会社) 5 gを混合して、打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所社製) を用い、重量200 mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例19の口腔内崩壊錠を得た。

[0090] (比較例20)

比較例20の口腔内崩壊錠用添加剤としてSPI PharmaのPharmaburst (登録商標) を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例20の口腔内崩壊錠用添加剤500 gにステアリン酸マグネシウム (太平化学産業株式会社) 5 gを混合して、打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所社製) を用い、重量200 mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例20の口腔内崩壊錠を得た。

[0091] (比較例21)

比較例21の口腔内崩壊錠用添加剤としてパウレック産業株式会社のSmart EX (登録商標) を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例21の口腔内崩壊錠用添加剤500 gにステアリン酸マグネシウム (太平化学産業株式会社) 5 gを混合して、打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所社製) を用い、重量200 mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例21の口腔内崩壊錠を得た。

[0092] (比較例22)

比較例22の口腔内崩壊錠用添加剤としてメルクのパーテック (登録商標) ODTを用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例22の口腔内崩壊錠用添加剤500 gにステアリン酸マグネシウム (太平化学産業株式会社) 5 gを混合して、打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所社製) を用い、重量200 mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、比較例22の口腔内崩壊錠を得た。

[0093] 打圧を6 kN、9 kN及び12 kNとして、実施例12及び比較例19～22の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。3つの打圧で打錠した実施例12及び比較例19～22の口腔内崩壊錠について、各打圧での硬度と口腔内崩壊時間を測定した結果を図9に示す。図9の測定結果より、実施例12の口腔内

崩壊錠は、比較例 21～22 の口腔内崩壊錠と比較して、十分な硬度と、30 秒以下の速やかな崩壊時間を示した。また、実施例 12 の口腔内崩壊錠は、比較例 19～20 の口腔内崩壊錠と同等以上の十分な硬度と優れた崩壊性を示した。

[0094] (耐湿性の評価)

打圧を 9 kN として、実施例 8 及び比較例 19～20 の口腔内崩壊錠を製した。実施例 8 及び比較例 19～20 の口腔内崩壊錠を 25℃、湿度 75% で 1 週間保存し、保存前後での口腔内崩壊錠の厚み及び硬度の変化を評価した。図 10 に、実施例 8 及び比較例 19～20 の口腔内崩壊錠の厚み及び硬度の保存前後での変化量を示す。

[0095] 図 10 の結果から、比較例 19 及び 20 の口腔内崩壊錠では、多湿条件下での保存により厚みの大幅な増加、大幅な硬度低下が認められた。一方、実施例 8 の口腔内崩壊錠では、比較例 19 及び 20 の口腔内崩壊錠に比して、保存後の厚みの増加及び硬度低下が大幅に抑制された。図 9 に示したように、実施例 8 の口腔内崩壊錠は、比較例 19 及び 20 の口腔内崩壊錠と同等以上の硬度及び口腔内崩壊時間を示すとともに、実施例 8 の口腔内崩壊錠は、耐湿性にも優れた口腔内崩壊錠を実現することが明らかとなった。

請求の範囲

- [請求項1] D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ただし、平均粒子径が $20\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 、平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 14% 、及び平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 且つ 90% 積算粒子径が $100\ \mu\text{m}$ 以下のものを除く）、クロスポビドン、結晶セルロースを含んでなること、を特徴とする、口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項2] 前記D-マンニトールは、平均粒子径が $50\ \mu\text{m}$ 以下であること、を含むことを特徴とする、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項3] 前記クロスポビドンは、平均粒子径が $100\ \mu\text{m}$ 以下であること、を特徴とする、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項4] 前記クロスポビドンは、平均粒子径が $100\ \mu\text{m}$ 以下であること、を特徴とする、請求項2に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項5] 前記結晶セルロースは、嵩密度が $0.22\ \text{g}/\text{cm}^3$ 以上であること、を特徴とする、請求項1に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項6] 前記結晶セルロースは、嵩密度が $0.22\ \text{g}/\text{cm}^3$ 以上であること、を特徴とする、請求項2に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項7] 前記結晶セルロースは、嵩密度が $0.22\ \text{g}/\text{cm}^3$ 以上であること、を特徴とする、請求項3に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項8] 前記結晶セルロースは、嵩密度が $0.22\ \text{g}/\text{cm}^3$ 以上であること、を特徴とする、請求項4に記載の口腔内崩壊錠用添加剤。
- [請求項9] 請求項1乃至8の何れかーに記載の口腔内崩壊錠用添加剤と、医薬活性成分と、を含むこと、を特徴とする、口腔内崩壊錠。
- [請求項10] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ただし、平均粒子径が $20\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 11% 、平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 14% 、及び平均粒子径が $45\ \mu\text{m}$ 以下且つヒドロキシプロポキシ基の置換度が 1

1%且つ90%積算粒子径が100 μ m以下のものを除く)を水に分散して分散液を調製し、

D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロースを含む混合物に、前記分散液を噴霧しながら、造粒すること、を特徴とする、口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

[請求項11] 前記D-マンニトールは、平均粒子径が50 μ m以下であること、を含むことを特徴とする、請求項10に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

[請求項12] 前記クロスポビドンは、平均粒子径が100 μ m以下であること、を含むことを特徴とする、請求項10に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

[請求項13] 前記クロスポビドンは、平均粒子径が100 μ m以下であること、を含むことを特徴とする、請求項11に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

[請求項14] 前記結晶セルロースは、嵩密度が0.22g/cm³以上であること、を含むことを特徴とする、請求項10乃至13の何れか一に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

[図1]

		実施例1	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
打圧 6kN	硬度(N)	36	22	27	28	26	27
	口腔内崩壊(秒)	22	15	15	16	17	15
打圧 9kN	硬度(N)	62	35	43	46	45	41
	口腔内崩壊(秒)	22	5	18	16	18	18
打圧 12kN	硬度(N)	82	51	59	64	61	58
	口腔内崩壊(秒)	20	19	17	18	20	20

[図2]

		実施例1	比較例6	比較例7
D-マシントール		マシントールP	ヘアリール100C	マシントールQ
打圧 6kN	硬度(N)	36	88	90
	口腔内崩壊(秒)	22	22	20
打圧 9kN	硬度(N)	62	151	149
	口腔内崩壊(秒)	22	29	26
打圧 12kN	硬度(N)	82	195	195
	口腔内崩壊(秒)	20	50	43

[図3]

		実施例2	実施例3	実施例4	比較例8	比較例9
打圧 6kN	硬度(N)	30	41	33	49	41
	口腔内崩壊(秒)	12	14	14	17	16
打圧 9kN	硬度(N)	56	64	50	77	61
	口腔内崩壊(秒)	10	19	15	23	24
打圧 12kN	硬度(N)	75	84	66	98	78
	口腔内崩壊(秒)	16	28	23	40	36

[図4]

		実施例2	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
		L:C = 11:2	L:C = 11:3	L:C = 8:3	L:C = 8:2	L:C = 5:3	L:C = 5:2
打圧 6kN	硬度(N)	30	31	28	27	27	28
	口腔内崩壊(秒)	12	13	10	10	9	9
打圧 9kN	硬度(N)	56	59	51	50	49	53
	口腔内崩壊(秒)	10	13	12	13	11	10
打圧 12kN	硬度(N)	75	77	70	72	68	64
	口腔内崩壊(秒)	16	23	14	16	11	12

[図5]

	実施例8	実施例10	比較例10	比較例11	実施例11	実施例12	比較例12
結晶セルローズ	PH-101	UF-711	KG-1000	KG-802	PH-101	PH-101	PH-101
クロスホロトン	CL-F	CL-F	CL-F	CL-F	CL-SF	CL-M	CL
打圧 6kN	27	28			33	32	26
口腔内崩壊(秒)	9	9			12	11	10
打圧 9kN	49	49	65	57	60	57	42
口腔内崩壊(秒)	11	9	11	9	13	12	11
打圧 12kN	68	67	88	70	79	78	58
口腔内崩壊(秒)	11	11	14	12	13	15	11

[図6]

		実施例8	比較例13	比較例14
打圧 6kN	硬度(N)	27	X	15
	口腔内崩壊(秒)	9		8
打圧 9kN	硬度(N)	49	X	24
	口腔内崩壊(秒)	11		10
打圧 12kN	硬度(N)	68	X	27
	口腔内崩壊(秒)	11		11

[図7]

		実施例8	比較例15	比較例16
崩壊剤		クロスホピドン CL-F	部分アルファー化デンブロン PCS	カルメロス NS300
打圧 6kN	硬度(N)	27	25	
	口腔内崩壊(秒)	9	11	
打圧 9kN	硬度(N)	49	42	42
	口腔内崩壊(秒)	11	15	12
打圧 12kN	硬度(N)	68	55	57
	口腔内崩壊(秒)	11	20	18

[図8]

		比較例17	比較例18
L-HPC		NBD-020	NBD-022
打圧 6kN	硬度(N)	40	25
	口腔内崩壊(秒)	33	11
打圧 9kN	硬度(N)	60	35
	口腔内崩壊(秒)	44	13
打圧 12kN	硬度(N)	56	30
	口腔内崩壊(秒)	59	15

[図9]

		実施例12	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22
プレミクス添加剤		本願	ケランファイバーD	ファーマバースト	Smart EX	パーテックODT
打圧 6kN	硬度(N)	32	33	34	56	40
	口腔内崩壊(秒)	11	10	11	27	60
打圧 9kN	硬度(N)	57	53	51	78	107
	口腔内崩壊(秒)	12	11	13	42	88
打圧 12kN	硬度(N)	78	63	64	111	183
	口腔内崩壊(秒)	15	11	15	82	105

[図10]

		実施例8	比較例19	比較例20
プレミクス添加剤	本願		グラソフイード	ファーマバースト
	イニシヤル	3.71	3.78	4.18
	厚み (mm)			
	硬度 (N)	49	53	51
25°C75%RH 1W	厚み (mm)	3.86	4.2	5.5
	(変化量mm)	(+0.15)	(+0.42)	(+1.32)
	硬度 (N)	38	25	0
	硬度低下割合 (%)	22.4	52.8	100.0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/026762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K47/26(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61K47/38(2006.01)i

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)
A61K9/00-9/72, 31/00-31/80, 47/00-47/69

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2015/053227 A1 (Fujifilm Corp.), 16 April 2015 (16.04.2015), paragraphs [0056], [0066]; paragraphs [0117] to [0122], example 7 (Family: none)	1, 2, 9-11 3-8, 12-14
Y	WO 2005/037254 A1 (Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 28 April 2005 (28.04.2005), paragraphs [0022], [0027] & US 2007/0275058 A1 paragraphs [0031], [0037] & EP 1674083 A1	2-8, 12-14

Further documents are listed in the continuation of Box C. 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 application or patent 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 31 August 2017 (31.08.17)	Date of mailing of the international search report 12 September 2017 (12.09.17)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/026762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-515871 A (Teijin Pharma Ltd.), 16 April 2009 (16.04.2009), paragraphs [0017] to [0018] & US 2009/0117182 A1 paragraphs [0017] to [0018] & EP 1957051 A1	3-8, 12-14
Y	WO 2009/123102 A1 (Asahi Kasei Chemicals Corp.), 08 October 2009 (08.10.2009), paragraph [0073] & US 2011/0021643 A1 paragraph [0138] & EP 2261263 A1	5-8, 14
X Y	WO 2014/189034 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 November 2014 (27.11.2014), paragraphs [0053], [0054], [0068]; paragraphs [0077] to [0078], example 2 & US 2016/0089338 A1 paragraphs [0189], [0193], [0237], [0269] to [0279] (example 2) & EP 3000470 A1	1, 3, 9 2, 4-8
X Y	WO 2007/074856 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 05 July 2007 (05.07.2007), paragraphs [0006], [0012], [0014], [0016], [0043] to [0044] & US 2009/0148524 A1 paragraphs [0020], [0099], [0103], [0113], [0237] to [0241] & EP 1967211 A1	1, 9 2-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/26(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61K47/38(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K9/00-9/72, 31/00-31/80, 47/00-47/69,

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 請求項の番号
X Y	WO 2015/053227 A1 (富士フイルム株式会社) 2015.04.16, [0056]、[0066]、[0117] - [0122] の実施例7 (ファミリーなし)	1, 2, 9-11 3-8, 12-14
Y	WO 2005/037254 A1 (富士化学工場株式会社) 2005.04.28, [0022]、[0027] & US 2007/0275058 A1, [0031], [0037] & EP 1674083 A1	2-8, 12-14

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

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

31.08.2017

国際調査報告の発送日

12.09.2017

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

澤田 浩平

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3338

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-515871 A (帝人ファーマ株式会社) 2009. 04. 16, [0017] - [0018] & US 2009/0117182 A1, [0017]-[0018] & EP 1957051 A1	3-8, 12-14
Y	WO 2009/123102 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 2009. 10. 08, [0073] & US 2011/0021643 A1, [0138] & EP 2261263 A1	5-8, 14
X Y	WO 2014/189034 A1 (武田薬品工業株式会社) 2014. 11. 27, [0053]、[0054]、[0068]、[0077] - [0078] の実施例 2 & US 2016/0089338 A1, [0189], [0193], [0237], [0269]-[0279] (Example2) & EP 3000470 A1	1, 3, 9 2, 4-8
X Y	WO 2007/074856 A1 (武田薬品工業株式会社) 2007. 07. 05, [0006]、[0012]、[0014]、[0016]、[0043] - [0044] & US 2009/0148524 A1, [0020], [0099], [0103], [0113], [0237]-[0241] & EP 1967211 A1	1, 9 2-8