

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年9月12日 (12.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/069934 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/20, 47/10, 47/32, 47/36, 47/38
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/02049
- (22) 国際出願日: 2002年3月5日 (05.03.2002)
- (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:
特願2001-62692 2001年3月6日 (06.03.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目6番1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): 成田 正一
(NARITA, Shoichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医薬総
合研究所内 Shizuoka (JP). 大内 和枝 (OUCHI, Kazue)
[JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩
1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 宮部 潤一 (MIYABE, Junichi) [JP/JP]; 〒
411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和
醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).
村井 孝次 (MURAI, Kouji) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡
- 県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株
式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 小笠 剛裕
(OGASA, Takehiro) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田
区大手町一丁目6番1号 協和醸酵工業株式会社 本
社内 Tokyo (JP). 太田 元洋 (OHTA, Motohiro) [JP/JP];
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協
和醸酵工業株式会社 富士工場内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒530-0003 大阪府
大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル
5階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE,
GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM,
PH, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA.
- (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).

規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA,

[続葉有]

(54) Title: PREPARATIONS QUICKLY DISINTEGRATING IN ORAL CAVITY

(54) 発明の名称: 口腔内速崩壊性製剤

(57) Abstract: Preparations quickly disintegrating in the oral cavity which can be produced by the commonly employed compression molding method or, preferably, the direct tableting method, have a practically available hardness and are excellent in the disintegration properties in the oral cavity. These preparations comprise a spray-dried powder containing a sugar alcohol and having primary particles serving as unit particles and an active ingredient.

(57) 要約:

本発明により、一般的な圧縮成形法、好ましくは直接打錠法で製造することができ、実用上問題のない硬度を有し、かつ口腔内における崩壊性に優れた、単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と活性成分とを含有する口腔内速崩壊性製剤が提供される。



WO 02/069934 A1



MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA, 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)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

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

口腔内速崩壊性製剤

5 技術分野

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する製剤に関する。

背景技術

10 糖アルコールは、食品、医薬品または飼料などの分野において添加剤として幅広く用いられている。これまでの使用実績から、糖アルコールは安全性に優れた添加剤であり、化学的・生物学的安定性にも優れていることが明らかにされている。また、近年、糖アルコールの高い水溶性を利用した、口腔内で容易に崩壊または溶解する製剤（口腔内速崩壊性製剤）が考案および実用化され、高齢者や小児などの嚥下力の弱い患者用の製剤として注目されている。

15 しかし、糖アルコールは圧縮成形時の結合性が悪く圧縮成形性に劣ることから、糖アルコールを含む口腔内速崩壊性製剤を錠剤などの圧縮成形製剤とすることは、従来ほとんど行われていなかった。

20 このような状況に対し、糖アルコールを含む口腔内速崩壊性製剤を錠剤などの圧縮成形製剤とすることについて種々の研究がなされた結果、特殊な圧縮成形の工程を用いた、糖アルコールを含む口腔内速崩壊性製剤の製造方法が開発された。該製造方法としては、例えば薬物、水溶性結合剤および糖アルコールなどの水溶性賦形剤を含む混合物を低圧力で打錠後、加湿し、乾燥させる方法（特許第2919771号）が挙げられる。しかし、この方法では、打錠後に加湿および乾燥を行わなければならない、製造時の工程数が多いという問題があり、
25 また水に不安定な薬物への適応が困難であるという問題点もある。また、糖アルコールなどの水溶性賦形剤と非晶質糖類の組み合わせによる口腔内速崩壊性

製剤およびその製造方法（特開平11-12161）が知られているが、該製造方法においてはエージングによる硬度増強が必須であり、その間の保管場所の確保および製造期間の長期化という問題が避けられず、該製造方法は、製造効率の良いものではない。すなわち、口腔内速崩壊性製剤の主たる添加剤として糖アルコールを用いる場合においても、一般的な圧縮成形法で製造することを可能にする技術の開発が望まれてきた。

そして、特開平11-43429およびWO97/47287で、良好な圧縮成形性を呈し、一般的な圧縮成形法で製造することができる糖アルコールを含有する口腔内速崩壊性の圧縮成形製剤が開示された。しかし、これらの公報には、噴霧乾燥で得られる糖アルコールを含有する粉末を用いることは記載されていない。また、上記公報に記載の発明では、圧縮成形の前にいったん糖アルコールを含む造粒物を製造し、これに滑沢剤などの他の成分を加えて打錠する、いわゆる間接打錠法と呼ばれる製法を用いており、造粒工程を経ない直接打錠法に関する記載はない。ここで、直接打錠法は、間接打錠法と比べ、より簡便な製法であり、また、造粒することが安定性などの問題で困難な場合もあることから、直接打錠法による製造を可能にすることは、口腔内速崩壊性製剤に限らず、錠剤の製造において広く求められている。さらに、上記発明では、十分な成形性および崩壊性を得るために、他の添加剤、特に糖アルコール以外の崩壊剤を混合する必要があった。

一方で、噴霧乾燥で得られる糖または糖アルコールの粉末などを圧縮成形製剤に使用することが、例えば特許第2874778号および特開昭61-85330などに記載されているが、該公知文献には、噴霧乾燥で得られる糖または糖アルコールの粉末を口腔内速崩壊性製剤に使用することについての記載はない。したがって、噴霧乾燥で得られる糖または糖アルコールの粉末などを口腔内速崩壊性製剤の添加剤として用いるためには、製剤の成形性および崩壊性がより向上するよう改良の余地があった。

以上より、糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末を添加剤として用いる口腔内速崩壊性製剤に関する技術は開示されておらず、さらに、直接打錠法で口腔内速崩壊性製剤を製造する技術も開示されていないことから、これらの技術は従来知られていない。

5

発明の開示

本発明の目的は、一般的な圧縮成形法、好ましくは直接打錠法で、崩壊性と圧縮成形性に優れた口腔内速崩壊性製剤を製造することを可能とすることである。

10 本発明の他の目的は、実用上問題のない硬度を有し、かつ口腔内における崩壊性に優れ、好ましくは糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末以外の他の崩壊剤をことさら添加しない場合でも優れた崩壊性を示す口腔内速崩壊性製剤を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末を用いれば、例えばロータリー打錠機もしくは単発打錠機など生産性の優れた打錠機を用いて、一般的な圧縮成形法、好ましくは直接打錠法で、口腔内速崩壊性製剤を製造することが可能となるという知見を得た。さらに、このようにして製造された口腔内速崩壊性製剤は、口腔内での崩壊性に優れており、好ましくは、上記糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末以外の他の崩壊剤をことさら添加しない場合でも優れた崩壊性を示すという思いがけない知見を得た。

20

本発明者らはさらに検討を重ねて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と、活性成分とを含有する口腔内速崩壊性製剤、

25

(2) 単位粒子の平均粒子径が、5～150 μm である前記(1)に記載の口

腔内速崩壊性製剤、

(3) さらに、崩壊剤を含有することを特徴とする前記(1)または(2)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤、

5 (4) 崩壊剤が、クロスポビドン、結晶セルロース・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およびヒドロキシプロピルスターチからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(3)に記載の口腔内速崩壊性製剤、

10 (5) 糖アルコールが、マンニトール、エリスリトール、キシリトールおよびソルビトールからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(1)～(4)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤、

(6) 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と、活性成分と、所望により崩壊剤とが、ロータリー打錠機または単発打錠機で圧縮成形されていることを特徴とする前記(1)～(5)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤、

15 (7) 直接打錠法で圧縮成形されていることを特徴とする前記(6)に記載の口腔内速崩壊性製剤、

(8) 打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形されていることを特徴とする前記(6)または(7)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤、

20 (9) 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末、

(10) 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と、活性成分と、所望により崩壊剤とを、ロータリー打錠機または単発打錠機で圧縮成形することを特徴とする前記(1)～(5)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤の製造方法、

25 (11) 直接打錠法で圧縮成形することを特徴とする前記(10)に記載の口腔内速崩壊性製剤の製造方法、

(12) 打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することを特徴とする前記(10)または(11)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤の製造方法、

5 (13) 単位粒子の平均粒子径が、5～150 μ mである前記(9)に記載の糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末。

(14) 糖アルコールが、マンニトール、エリスリトール、キシリトールおよびソルビトールからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(9)または(13)のいずれかに記載の噴霧乾燥粉末、

10 (15) 糖類および/または結合剤を含有する前記(9)、(13)、または(14)のいずれかに記載の噴霧乾燥粉末、および、

(16) 前記(9)または(13)～(15)のいずれかに記載の噴霧乾燥粉末を含有する製剤用添加剤に関する。

本明細書においては、以下、製剤用添加剤を単に添加剤という。

15 本発明の口腔内速崩壊性製剤に含まれる活性成分は、例えば医薬活性成分などの生理活性成分などであって、経口投与を目的とするものであれば特に限定されず、また、固形状、粉末状、結晶状、油状または溶液状など何れのものでよい。さらに、活性成分として食品を使用することもできる。

20 生理活性成分の具体例としては、例えば中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン、泌尿生殖器または肛門用薬、歯科口腔用薬、ビタミン、滋養強壮薬、血液・体液用薬、肝臓疾患用薬、解毒薬、習慣性中毒用薬、痛風治療薬、酵素、糖尿病用薬、細胞賦活用薬、腫瘍用薬、放射性医薬品、アレルギー用薬、生薬、抗生物質、化学療法薬、ワクチン類、寄生動物用薬、診断用薬および麻薬・覚醒剤などからなる群から選ばれる1種または2種以上の成分が挙げられる。

25 活性成分としては、上記の生理活性成分の薬理学的に許容される塩も使用でき、該塩としては、例えば、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸など)、有機酸

(例えば、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など)、無機塩基
(例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシ
ウムなどのアルカリ土類金属など)、有機塩基化合物(例えば、トリエチルアミ
ンなどの有機アミン類、アルギニンなどの塩基性アミノ酸類など)などとの塩
5 が挙げられる。

本発明の口腔内速崩壊性製剤に含まれる生理活性成分として、より具体的に
は、例えばアセチルスピラマイシン、アモキシシリン、イコサペント酸エチル、
イトラコナゾール、オキサトミド、グリブゾール、グルタチオン、ケトフェニ
ルブタゾン、コバマミド、シサプリド、トドララジン、トロピセトロン、ドン
10 ペリドン、バルプロ酸、ピリドキサール、フルオロウラシル、フルナリジン、
フルラゼパム、ベニジピン、ミノサイクリン、メベンダゾール、メドロキシプ
ロゲステロン、ユビデカレノン、レボドパおよびそれぞれの薬理的に許容さ
れる塩などからなる群から選ばれる1種または2種以上の成分が挙げられる。

本発明の口腔内速崩壊性製剤に含まれる活性成分は、味・臭気のマスキング、
15 腸溶化もしくは徐放化などを目的として、自体公知の方法によってコーティン
グされていてもよい。この際のコーティング剤としては、腸溶性ポリマー、胃
溶性ポリマー、水溶性ポリマー、ワックスなどが挙げられる。

本発明の口腔内速崩壊性製剤中の活性成分の配合量は、約0.005~60重
量%程度、好ましくは約0.05~30重量%程度である。

本発明で用いられる糖アルコールとしては、例えば、マンニトール、エリスリ
20 トール、キシリトール、ソルビトールおよびそれらのピラノース誘導体または
フラノース誘導体などが挙げられ、これらを単独で用いてもよいし混合して用
いてもよい。中でも、非吸湿性であること、高融点であること、安定性が良好
であることおよび活性成分の配合禁忌がないことなどの観点から、マンニト
25 ールを用いるのが好ましい。マンニトールとしては、D-マンニトールがより好
ましい。

本発明で用いられる糖アルコールを含有する粉末は、噴霧乾燥により得られる粉末であって、糖アルコールの単位粒子が一次粒子であることを特徴とする。このように糖アルコールの単位粒子が一次粒子であることにより、得られる口腔内速崩壊性製剤の成形性が向上し、その結果実用上問題の無い硬度が得られるという利点がある。また、硬度が増加するにも関わらず、崩壊性も向上するという利点もある。

ここで、単位粒子とは、噴霧乾燥粉末を不溶の（該噴霧乾燥粉末が溶解しない）液中に分散させたときまたは空気中に浮遊させたときの最少粒子をいう。また、「単位粒子が一次粒子である」とは、単位粒子が主として一次粒子であるということであり、好ましくは約70重量%程度以上、より好ましくは約80重量%程度以上、最も好ましくは約90重量%程度以上の単位粒子が一次粒子であるということである。ここで、一次粒子とは、微視的に見たときに個々の粒子が凝集して集合することなく独立している粒子をいう。言い換えれば、本発明で用いられる糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末には、糖アルコールの単位粒子の中に一次粒子が凝集して形成される二次粒子が混在していてもよい。

本発明に係る糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末のより好ましい態様としては、糖アルコールの単位粒子が、約5～150 μ m程度の平均粒子径を有する一次粒子である噴霧乾燥粉末が挙げられる。

上記単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末の好ましい製造方法の一例について述べる。まず、上記のような糖アルコールおよび必要により他の成分（他の成分としては例えば、糖類、結合剤などが挙げられる）を溶媒に完全に溶かして糖アルコールの溶液を作成する。溶媒としては水を用いるのが好ましい。このときの糖アルコールの濃度は、約5～80重量%程度、好ましくは約10～45重量%程度である。糖アルコールを溶解する際には、例えば約60～70 $^{\circ}$ C程度に加温してもよい。

ついで、該糖アルコールの溶液を、自体公知の噴霧乾燥造粒機（大川原化工機

社製：スプレードライヤーML-12-BS-12が好ましい)、もしくは噴霧機能と乾燥機能を併せもつ製造機、例えば流動層乾燥造粒機、転動流動層造粒機、錠剤コーティング機などで、噴霧乾燥して粉末を製造する。このときの噴霧乾燥の条件としては、吸熱温度が約120～300℃程度、好ましくは約150～220℃程度であることが好適である。

本発明の口腔内速崩壊性製剤において、糖アルコールを2種以上混合して含有させる場合には、該2種以上の糖アルコールを予め混合溶液にして噴霧乾燥した粉末を用いてもよいし、個々に噴霧乾燥した後に混合した混合粉末を用いてもよい。

本発明に係る口腔内速崩壊性製剤中の上記糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末の配合量は、約30～99.9重量%程度、好ましくは約60～95重量%程度である。

本発明の口腔内速崩壊性製剤は、活性成分と、上記単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末とから調製することが可能であり、糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末以外の他の崩壊剤をことさら加えなくてもよいということが特徴である。このように添加剤の種類が少ないことは、添加剤に起因する活性成分の生体利用率のばらつきが少なく、また、製剤分析を容易に行える点で好ましい。

しかし、本発明の口腔内速崩壊性製剤においては、上記糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末の他に崩壊剤が含まれてもよく、そのような製剤は本発明の好ましい態様の一つである。

本発明で用いられる崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースや結晶セルロースなどのセルロース類、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプンやヒドロキシプロピルスターチなどの各種デンプンもしくはデンプン誘導体、クロスポビドン、ベントナイトなどが挙げられる。より好ましくは、クロスポビドン、結晶セルロース・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またはヒドロキシプロピルスターチが挙げられる。崩壊剤の配合量は、好ましく約0.1～30重量%程度、より好ましくは約1～15重量%程度である。配合量を変化させることで望みの崩壊性および硬度を示す口腔内速崩壊性製剤を調製することができる。

- 5 また、本発明の口腔内速崩壊性製剤には、製剤に用いることが許容されている他の添加剤を含むことも可能である。具体的には、例えば、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウムなどの無機塩の賦形剤；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、軽質無水ケイ酸、含水二酸化珪素などの滑沢剤；例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、
10 リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤；例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウムなどの発泡剤；例えば、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤；例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの有機酸；例えば、三二酸化鉄、
15 黄色三二酸化鉄、タール系色素などの色素；例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、パイン、ミント、メントール、カンフルなどの香料；例えば、サッカリン、グリチルリチン酸、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどの甘味剤；例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、フマル酸、
20 グルタミン酸などの矯味剤などが挙げられる。

- さらに、本発明の口腔内速崩壊性製剤には、乳糖、ショ糖、グルコース、トレハロースなどの糖類を混合することも可能であり、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、 α 化デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、プルランなどの
25 結合剤を含むことも可能である。これら糖類および結合剤は、糖アルコールの溶液を噴霧乾燥する際に糖アルコールの溶液に混合することも可能である。

すなわち、本発明は、単位粒子が一次粒子である糖アルコールの噴霧乾燥粉末と、活性成分とを含有する口腔内速崩壊性製剤に関するが、前記噴霧乾燥粉末は、例えば糖類や結合剤などの糖アルコール以外の成分を含有していてもよい。

5 また、糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末は、そのまま添加剤として用いることもできるが、他の添加剤と混合したプレミックスタイプの添加剤、他の添加剤と共に造粒もしくは圧縮成形したバルクタイプの添加剤などとしてから、口腔内速崩壊性製剤の製造に用いることも可能であり、これらも本発明の好ましい形態の1つである。

10 本発明の口腔内速崩壊性製剤において、添加剤の配合量は特に限定されず、当業界で通常用いられている量であってよい。

 本発明に係る口腔内速崩壊性製剤の製造は、活性成分、上述の単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末、および所望により崩壊剤などの添加剤を用い、錠剤などの圧縮成形製剤の製造に用いられている自体公知の方法に従って行えばよい。

15 具体的には、例えば、活性成分、上述の糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末、および所望により崩壊剤などの添加剤などを、例えば流動層造粒、攪拌造粒、転動造粒、転動流動層造粒、押出し造粒、乾式造粒などの自体公知の造粒機であらかじめ造粒し、滑沢剤などの添加剤を加えて混合し、自体公知の打錠機、好ましくは生産性の優れたロータリー打錠機または単発打錠機で製造する
20 間接打錠法が挙げられる。

 また、活性成分、上述の糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末、および所望により崩壊剤などの添加剤などを混合し、その混合物を自体公知の打錠機、好ましくは生産性の優れたのロータリー打錠機または単発打錠機で製造する直接
25 打錠法も挙げられる。

 上記いずれの方法においても、圧縮成形圧力は、約5000N程度以上であ

ることが好ましい。

本発明の口腔内速崩壊性製剤の製造には、上記間接打錠法または直接打錠法のいずれの方法を用いてもかまわないが、直接打錠法は、間接打錠法と比べ、より簡便な製法であり、また、造粒する際の安定性などの問題が生じないこと
5 から、直接打錠法を用いるほうが好ましい。

また、間接打錠法または直接打錠法のいずれの製造方法においても、圧縮成形時、上記間接打錠法における造粒物または直接打錠法における混合粉末に滑沢剤を混合せずに、打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することもでき、これにより発明の効果は増大する。

10 本発明で得られる口腔内速崩壊性製剤の形態は、特に限定されず、例えば、普通R面、糖衣R面、スミカク平面、スミマル平面、二段R面などの面形を有する円形状もしくは各種異形状であってもよい。また、該製剤は、割線を入れた分割錠として用いてもよい。また、2層以上の多層錠剤であってもよい。

本発明に係る「口腔内速崩壊性製剤」とは、上述のように口腔内で容易に崩壊または溶解する製剤をいう。本発明において、好ましいのは圧縮成形製剤である。さらに、本発明に係る「口腔内速崩壊性製剤」には、上記の圧縮成形製剤を調製した後に粉碎・破砕を行い、得られた顆粒も含まれる。
15

かかる製剤は、例えば、旅行中、勤務中、乗り物に乗っている間など水を簡単に飲用できない状況においても服用することができるという利点がある。また、飲用可能なアンプルなどにおける服用時の不都合（こぼすこと、液ダレなど）の心配がなく、また携帯場所を取らないことから「携帯性の」薬剤形態として適している。
20

また、本発明に係る製剤は、子供や高齢者が活性成分を服用する必要がある場合にも有用である。すなわち、従来の錠剤やカプセルを飲み込むのが困難な
25 上記の人達、言い換えれば、従来の錠剤やカプセルを口の中に入れたまま飲み込むことができないような人達であっても、簡単に服用することができ、従来

の錠剤やカプセルに比べ製剤を食道に詰まらせる可能性が少ないなど安全性が高い。また、シロップ剤のように、服用時に計量する手間も必要なく、服用量の誤りなどが起こりにくいという利点もある。

5 本発明の口腔内速崩壊性製剤は、実用上問題のない硬度を有し、かつ口腔内における崩壊性に優れていることを特徴とする。より具体的には、崩壊性に優れていることの指標として、口腔内崩壊時間が、約5～約120秒程度、好ましくは約5～約60秒程度、さらに好ましくは約5～約20秒程度であることが好適である。口腔内崩壊時間とは、健康な成人男子および女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間をいう。

10 また、実用上問題のない硬度を有することの指標として、製剤の硬度が、約30～150N程度であることが好適である。該硬度は自体公知の錠剤硬度計により容易に測定することができる。

本発明において、糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末は、口腔内速崩壊性製剤等の製剤の製造時に使用することで、添加剤となる。

15

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例および比較例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例1

20 D-マンニトール（東和化成：平均粒子径約60 μ m）を水に溶かし、D-マンニトールの濃度が15%重量の溶液を調製した。該溶液を、スプレードライヤー（大川原化工機社製：スプレードライヤーML-12-BS-12）で噴霧乾燥して、D-マンニトールの噴霧乾燥粉末を得た。噴霧乾燥時の吸熱温度は200 $^{\circ}$ Cであった。該噴霧乾燥粉末を検鏡したところ、平均粒子径が約5
25 0 μ mの一次粒子から構成されていた。

このD-マンニトール1820gとクロスポビドン（GAF社：ポリプラス

ドンXL-10) 100 g、ステアリン酸マグネシウム40 gおよび塩酸ベニ
 ジピン40 gを混合した。この混合物をロータリー打錠機（畑製作所製、AP
 -18型）で打錠し、口腔内速崩壊性製剤を得た。打錠条件は、錠剤重量20
 0 mg、金型8 mm径の隅角R型とし、圧縮圧力6000、9000および1
 5 2000 Nのそれぞれで製造した。

比較例1

D-マンニトール（東和化成：平均粒子径約60 μm）1820 gとクロス
 ポビドン（GAF社：ポリプラスドンXL-10）100 g、ステアリン酸マ
 10 グネシウム30 gおよび塩酸ベニジピン40 gを混合した。この混合物をロー
 タリー打錠機（菊水製作所製、コレクト12型）で打錠し、製剤を得た。打錠
 条件は、実施例1と同様とした。

試験例

15 実施例1および比較例1で得られた製剤の硬度および崩壊時間を以下の方法
 により測定した。硬度は、錠剤硬度計（ジャパンマシナリー製、PTB-31
 1型）を用いて測定し、錠剤10個の平均強度をそれぞれの製剤の硬度とした。
 崩壊時間については、日局13に従って崩壊試験を実施し、その平均崩壊時間
 をそれぞれの製剤の崩壊時間とした。

20 その結果を下記表に示す。

第1表

| 試料/圧縮圧力 | | 6000 N | 9000 N | 12000 N |
|---------|------|--------|--------|---------|
| 実施例 1 | 硬度 | 37.1 N | 57.0 N | 70.2 N |
| | 崩壊時間 | 19.1 秒 | 19.7 秒 | 22.7 秒 |
| 比較例 1 | 硬度 | 打錠不可 | 28.0 N | 打錠不可 |
| | 崩壊時間 | 打錠不可 | 20.4 秒 | 打錠不可 |

単位粒子が一次粒子である糖アルコールの噴霧乾燥粉末を用いた実施例 1 においては、実用的に問題のない十分な硬度を有し、すばやい崩壊を呈する口腔内速崩壊性製剤を得ることができたが、噴霧乾燥で得られたのではない糖アルコール粉末を用いた比較例 1 では、打錠不可であるか、打錠可能ですばやい崩壊を呈したとしても、実用的に問題のない硬度を十分に満たす製剤が得られな
5 かった。

産業上の利用可能性

本発明により、自体公知の打錠機、好ましくは生産性に優れたロータリー打錠機もしくは単発打錠機で、当業界で通常用いられる一般的な圧縮成形法、好
10 ましくは直接打錠法で製造することができ、かつ実用的に問題のない十分な硬度を有し、すばやい崩壊を呈する口腔内速崩壊性製剤を提供することができる。

本発明に係る単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末を口腔内速崩壊性製剤の添加剤として用いることは、崩壊性の向上および実
15 用的に問題のない程度の硬度の維持という点から画期的である。

請求の範囲

1. 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と、
5 活性成分とを含有する口腔内速崩壊性製剤。
2. 単位粒子の平均粒子径が、5～150 μm である請求の範囲第1項に
記載の口腔内速崩壊性製剤。
3. さらに、崩壊剤を含有することを特徴とする請求の範囲第1項または
10 第2項のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤。
4. 崩壊剤が、クロスポビドン、結晶セルロース・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およびヒドロキシプロピルスターチ
15 からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第3項に記載の口腔
内速崩壊性製剤。
5. 糖アルコールが、マンニトール、エリスリトール、キシリトールおよび
ソルビトールからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第1
20 項～第4項のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤。
6. 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と、
活性成分と、所望により崩壊剤とが、ロータリー打錠機または単発打錠機で圧
縮成形されていることを特徴とする請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記
載の口腔内速崩壊性製剤。
- 25 7. 直接打錠法で圧縮成形されていることを特徴とする請求の範囲第6項

に記載の口腔内速崩壊性製剤。

5 8. 打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形されていることを特徴とする請求の範囲第6項または第7項のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤。

9. 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末。

10 10. 単位粒子が一次粒子である糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末と、活性成分と、所望により崩壊剤とを、ロータリー打錠機または単発打錠機で圧縮成形することを特徴とする請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤の製造方法。

15 11. 直接打錠法で圧縮成形することを特徴とする請求の範囲第10項に記載の口腔内速崩壊性製剤の製造方法。

20 12. 打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することを特徴とする請求の範囲第10項または第11項のいずれかに記載の口腔内速崩壊性製剤の製造方法。

13. 単位粒子の平均粒子径が、5～150 μm である請求の範囲第9項に記載の糖アルコールを含有する噴霧乾燥粉末。

25 14. 糖アルコールが、マンニトール、エリスリトール、キシリトールおよびソルビトールからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第9項または第13項のいずれかに記載の噴霧乾燥粉末。

15. 糖類および／または結合剤を含有する請求の範囲第9項、第13項、または第14項のいずれかに記載の噴霧乾燥粉末。
- 5 16. 請求の範囲第9項または第13項～第15項のいずれかに記載の噴霧乾燥粉末を含有する製剤用添加剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02049

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K9/20, 47/10, 47/32, 47/36, 47/38 | | |
|---|---|--|
| 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 ⁷ A61K9/20, 47/10, 47/32, 47/36, 47/38 | | |
| 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) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 99/59544 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 25 November, 1999 (25.11.99), Full text & JP 2000-281564 A | 1-8, 10-12 |
| Y | WO 00/78292 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 December, 2000 (28.12.00), Full text & JP 2001-58944 A | 1-8, 10-12 |
| X Y | JP 61-85330 A (Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 30 April, 1986 (30.04.86), Full text (Family: none) | 9, 13-16 1-8, 10-12 |
| X Y | EP 503521 A1 (Akzo N.V.), 16 September, 1992 (16.09.92), Page 5, lines 30 to 33 & JP 5-78251 A | 9, 13-16 1-8, 10-12 |
| <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: | | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date | "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 |
| "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) | "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 |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "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 19 April, 2002 (19.04.02) | | Date of mailing of the international search report 30 April, 2002 (30.04.02) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02049

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X Y | EP 497439 A1 (Cerestar Holding BV), 05 August, 1992 (05.08.92), Claims; page 2, line 39 & JP 4-335870 A | 9,13-16 1-8,10-12 |
| X Y | EP 380219 A2 (ICI Americas Inc.), 01 August, 1990 (01.08.90), Claims; page 2, lines 4 to 5 & JP 3-86839 A | 9,13-16 1-8,10-12 |
| Y | JP 10-298061 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 November, 1998 (10.11.98), Full text (Family: none) | 8,12 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ A61K9/20, 47/10, 47/32, 47/36, 47/38

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. Cl⁷ A61K9/20, 47/10, 47/32, 47/36, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 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)

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 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | WO 99/59544 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1999. 11. 25 全文 & JP 2000-281564 A | 1-8, 10-12 |

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 19. 04. 02

国際調査報告の発送日 30.04.02

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
 4C 9841
 電話番号 03-3581-1101 内線 3451

| 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 |
| Y | WO 00/78292 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2000. 12. 28 全文 & JP 2001-58944 A | 1-8, 10-12 |
| X | JP 61-85330 A (富士化学工業株式会社) 1986. 04. 30 | 9, 13-16 |
| Y | 全文 (ファミリーなし) | 1-8, 10-12 |
| X | EP 503521 A1 (AKZO N.V.) 1992. 09. 16 | 9, 13-16 |
| Y | page 5 lines 30-33 & JP 5-78251 A | 1-8, 10-12 |
| X | EP 497439 A1 (CERESTAR HOLDING BV) 1992. 08. 05 | 9, 13-16 |
| Y | CLAIMS, page 2 line 39 & JP 4-335870 A | 1-8, 10-12 |
| X | EP 380219 A2 (ICI AMERICAS INC.) 1990. 08. 01 | 9, 13-16 |
| Y | CLAIMS, page 2 lines 4-5 & JP 3-86839 A | 1-8, 10-12 |
| Y | JP 10-298061 A (田辺製薬株式会社) 1998. 11. 10 全文 (ファミリーなし) | 8, 12 |