

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6651638号
(P6651638)

(45) 発行日 令和2年2月19日(2020.2.19)

(24) 登録日 令和2年1月24日(2020.1.24)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20

請求項の数 11 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2018-538405 (P2018-538405)	(73) 特許権者	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(86) (22) 出願日	平成29年9月5日(2017.9.5)	(74) 代理人	110000408 特許業務法人高橋・林アンドパートナーズ
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/031863	(72) 発明者	東山 陽一 日本国 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
(87) 国際公開番号	W02018/047789	(72) 発明者	伊豆井 航 日本国 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
(87) 国際公開日	平成30年3月15日(2018.3.15)		
審査請求日	令和1年8月5日(2019.8.5)		
(31) 優先権主張番号	特願2016-173470 (P2016-173470)		
(32) 優先日	平成28年9月6日(2016.9.6)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠添加用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

D-マンニトール(ただし、型D-マンニトールを含まない)、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20μm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45μm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45μm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100μm以下のものを除く)、クロスポビドン及び結晶セルロースを含み、

前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと前記クロスポビドンとを5:4の割合で含む造粒物であること、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、前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、前記クロスポビドン及び前記結晶セルロースからなること、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3】

前記D-マンニトールは、平均粒子径が50μm以下であること、を特徴とする、請求項1又は2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100μm以下であること、を特徴とする、請求項1乃至3の何れか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 g/cm^3 以上であること、を特徴とする、請求項 1 乃至 4 の何れかーに記載の口腔内崩壊錠用添加剤。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 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 7】

造粒液として水を用い、又は、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）、D-マンニトール（ただし、型 D-マンニトールを含まない）、クロスボピドン及び結晶セルロースからなる群から選択される少なくとも 1 つの添加剤を水に分散して分散液を調製し、

前記造粒液に含まれる添加剤以外の全ての前記添加剤を含む混合物に、前記造粒液を噴霧しながら、造粒し、

前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと前記クロスボピドンとを $5:4$ の割合で配合すること、を特徴とする、口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

【請求項 8】

前記口腔内崩壊錠用添加剤は、前記 D-マンニトール、前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、前記クロスボピドン及び前記結晶セルロースからなること、を特徴とする、請求項 7 に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

【請求項 9】

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、を特徴とする、請求項 8 に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

【請求項 10】

前記クロスボピドンは、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 9 に記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

【請求項 11】

前記結晶セルロースは、嵩密度が 0.22 g/cm^3 以上であること、を特徴とする、請求項 7 乃至 10 の何れかーに記載の口腔内崩壊錠用添加剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【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 3 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

10

20

30

40

50

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。

10

【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及び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】

20

【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。

30

【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 μ 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 μ 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 μ m以下のものを除く)、クロスポビドン、及び結晶セルロースを含み、前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと前記クロスポビドンとを5:4の割合で含むこと、を特徴とする、口腔内崩壊錠用添加剤が提供される。

40

【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 μ m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 μ m以下であってもよい。

【0013】

50

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、造粒液として水を用い、又は、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）、D-マンニトール、クロスポビドン及び結晶セルロースからなる群から選択される少なくとも1つの添加剤を水に分散して分散液を調製し、前記造粒液に含まれる添加剤以外の全ての前記添加剤を含む混合物に、前記造粒液を噴霧しながら、造粒し、前記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと前記クロスポビドンを $5:4$ の割合で配合すること、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。

10

【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 $50 \mu\text{m}$ 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 $100 \mu\text{m}$ 以下であってもよい。

20

【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】

30

【0020】

【図1】参考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】参考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】参考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】参考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】参考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。

40

【図6】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7】参考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】参考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。

【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重量、厚み、硬度及び崩壊時間の変化の評価結果である。

50

【図11】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12】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重量、厚み、硬度及び崩壊時間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、及び結晶セルロースを含み、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（以下、L-HPCともいう。）とクロスポビドンとを5：4の割合で含む。本発明者らは、L-HPCとクロスポビドンを5：4の割合で含むことにより、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与する新規な口腔内崩壊錠用添加剤を初めて見出した。

【0023】

本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤において、L-HPCとしては、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 μ 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 μ 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 μ 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。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 μ 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 μ 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 μ m以下のL-HPC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、L-HPC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。

【0024】

本発明の一実施形態に係る口腔内崩壊錠用添加剤に含まれる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 μ 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。

【0025】

このようなL-HPC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-31、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。

10

20

30

40

【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

10

【0026】

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 $50\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 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トール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。

20

【0027】

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 $100\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下であることがより好ましい。平均粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下のクロスポビドンを用いると、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。

【0028】

一実施形態において、クロスポビドンは、例えば、BASF社のコリドンCL-F、コリドンCL-SF及びコリドン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。

30

【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

40

【0029】

本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤において、L-HPCCとクロスポビドンとの含有比は、5:4である。この比率であれば、速やかな崩壊性と硬度を得られるとともに、後述する流動層造粒において製造性が向上する。

【0030】

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 $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 以上であることが好ましい。嵩密度が $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 未満の結晶セルロースは低

50

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。

【0031】

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及び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 $50\text{ }\mu\text{m}$ 且つ嵩密度が 0.22 g/cm^3 のUF-711及び平均粒子径が $50\text{ }\mu\text{m}$ 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

【0032】

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。

【0033】

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、ショ糖脂肪酸エステル及びポリエチレングリコールなどを挙げるができるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

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。

【0035】

(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。造粒液として水を用いるか、造粒液としてL-HPC、D-マンニトール、クロスボビドン及び結晶セルロースからなる群から選択される少なくとも1つの添加剤を水に分散して分散液を調製し、造粒液に含まれる添加剤以外の全ての添加剤を含む混合物に、造粒液を噴霧しながら、造粒する。本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤においては、L-HPCとクロスボビドンを5:4の割合で配合することにより、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与することができる。

【0036】

本発明においては、L-HPCとクロスボビドンを5:4の割合で配合することにより、造粒液に水を用いても、L-HPC、D-マンニトール、クロスボビドン又は結晶セルロースの何れかの添加剤を分散させた分散液を用いても、口腔内崩壊錠に速やかな崩壊性と錠剤硬度を付与することができる。なお、本発明に係る口腔内崩壊錠用添加剤は、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。

【0037】

例えば、L-HPC、D-マンニトール、クロスボビドン及び結晶セルロースからなる群から選択される少なくとも1つの添加剤を水(精製水)に分散して分散液を調製する。L-HPC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。分散液に用いていない残りの添加剤を混合して、混合物を得る。この混合物に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、造粒液として水を用いて、L-HPC、D-マンニトール、クロスボビドン及び結晶セルロースを混合した混合物に水を噴霧しながら、流動層造粒することもできる。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。

【0038】

(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。

【0039】

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】

【0040】

(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。

【0041】

(参考例1)

本発明の参考例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NBD-022(信越化学工業株式会社) 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マンニトールP(三菱商事フードテック株式会社) 385g、クロスボビドンとしてコリドンCL-F(BASF社) 10g及び結晶セルロースとしてPH-101(旭化成株式会社) 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、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。参考例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(VE

10

20

30

40

50

LA5、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、参考例1の口腔内崩壊錠を得た。

【0042】

(比較例1)

比較例1の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、マンニトールをペアリトール(登録商標)100SD(ROQUETTE PHARMA)に変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例1の口腔内崩壊錠を製した。

【0043】

(比較例2)

比較例2の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、マンニトールをマンニットQ(三菱商事フードテック株式会社)に変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例2の口腔内崩壊錠を製した。

【0044】

打圧を6kN、9kN及び12kNとして、参考例1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参考例1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1に示す。なお、図1の測定結果は、それぞれ5錠の平均値である。図1から、D-マンニトールとしてマンニットPを用いた参考例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、ペアリトールを用いた比較例1、マンニットQを用いた比較例2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。

【0045】

(L-HPCのグレードの検討)

L-HPC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。

【0046】

(参考例2)

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

【0047】

(参考例3)

参考例3の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、L-HPCをLH-21(信越化学工業株式会社)に変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、参考例3の口腔内崩壊錠を製した。

【0048】

(参考例4)

参考例4の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、L-HPCをLH-B1(信越化学工業株式会社)に変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、参考例4の口腔内崩壊錠を製した。

【0049】

(比較例3)

比較例3の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、L-HPCをLH-31(信越化学工業株式会社)に変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例3の口腔内崩壊錠を製した。

【0050】

(比較例4)

比較例4の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例1の口腔内崩壊錠用添加剤において、L-HPCをNBD-021(信越化学工業株式会社)に変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例4の口腔内崩壊錠を製した。

【0051】

10

20

30

40

50

打圧を6 kN、9 kN及び12 kNとして、参考例2～4及び比較例3～4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参考例2～4及び比較例3～4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。図2の結果から、L-HPCとしてNBD-022を用いた参考例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、L-HPCとしてLH-21を用いた参考例3及びL-HPCとしてLH-B1を用いた参考例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、L-HPCとしてLH-31を用いた比較例3及びL-HPCとしてNBD-021を用いた比較例4の口腔内崩壊錠では、12 kN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。

10

【0052】

なお、本検討の分散液濃度でLH-11、LH-22を分散させた分散液を用いた場合には、流動層造粒装置のスプレーノズルが詰まってしまった。この結果より、これらのグレードのL-HPC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るため、充填不良により打錠できないことが明らかとなった。

【0053】

(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。

【0054】

(参考例5)

参考例5の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例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、L-HPCを25 g及びクロスポビドンを15 gに変更したこと以外は、参考例1の口腔内崩壊錠と同様の方法により、参考例5の口腔内崩壊錠を製した。

20

【0055】

(参考例6)

参考例6の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例5の口腔内崩壊錠用添加剤において、結晶セルロースをUF-711(旭化成株式会社)に変更したこと以外は、参考例5の口腔内崩壊錠と同様の方法により、参考例6の口腔内崩壊錠を製した。

30

【0056】

(比較例5)

比較例5の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例5の口腔内崩壊錠用添加剤において、結晶セルロースをKG-1000(旭化成株式会社)に変更したこと以外は、参考例5の口腔内崩壊錠と同様の方法により、比較例5の口腔内崩壊錠を製した。

【0057】

(比較例6)

比較例6の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例5の口腔内崩壊錠用添加剤において、結晶セルロースをKG-802(旭化成株式会社)に変更したこと以外は、参考例5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。

40

【0058】

打圧を6 kN、9 kN及び12 kNとして、参考例5、6及び比較例5～6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参考例5、6及び比較例5～6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。なお、図3の測定結果は、それぞれ5錠の平均値である。図3の結果から、結晶セルロースとしてPH-101を用いた参考例5及び結晶セルロースとしてUF-711を用いた参考例6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、結晶セルロースとしてKG-1000を用いた比較例5及び結晶セルロースとしてKG-802を用いた比較例6の口腔内崩壊錠では、6 kN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。

50

【 0 0 5 9 】

(クロスポビドンのグレードの検討)

クロスポ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。

【 0 0 6 0 】

(参考例 7)

参考例 7 の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例 5 の口腔内崩壊錠用添加剤において、クロスポビドンをコリドン C L - S F (B A S F 社) に変更したこと以外は、参考例 5 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、参考例 7 の口腔内崩壊錠を製した。

【 0 0 6 1 】

(参考例 8)

参考例 8 の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例 5 の口腔内崩壊錠用添加剤において、クロスポビドンをコリドン C L - M (B A S F 社) に変更したこと以外は、参考例 5 の口腔内崩壊錠と同様の方法により、参考例 8 の口腔内崩壊錠を製した。

【 0 0 6 2 】

(比較例 7)

比較例 7 の口腔内崩壊錠用添加剤として、参考例 5 の口腔内崩壊錠用添加剤において、クロスポビドンをコリドン C L (B A S F 社) に変更したこと以外は、参考例 5 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。

【 0 0 6 3 】

打圧を 6 k N、9 k N 及び 1 2 k N として、参考例 5、7 ~ 8 及び比較例 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参考例 5、7 ~ 8 及び比較例 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 3 に示す。なお、図 3 の測定結果は、それぞれ 5 錠の平均値である。図 3 の結果から、クロスポビドンとしてコリドン C L - F を用いた参考例 5、クロスポビドンとしてコリドン C L - S F を用いた参考例 7 及びクロスポビドンとしてコリドン C L - M を用いた参考例 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、クロスポビドンとしてコリドン C L を用いた比較例 7 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。

【 0 0 6 4 】

(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。

【 0 0 6 5 】

(比較例 8)

比較例 8 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。L - H P C として N B D - 0 2 2 (信越化学工業株式会社) 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 : M P - 0 1) にて、D - マンニトールとしてマンニット P (三菱商事フードテック株式会社) 4 1 0 g、クロスポビドンとしてコリドン C L - F (B A S F 社) 1 5 g 及び結晶セルロースとして P H - 1 0 1 (旭化成株式会社) 5 0 g 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 2 2 号で整粒し、比較例 8 の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例 8 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 (V E L A 5、菊水製作所社製) を用い、重量 2 0 0 m g となるよう打錠前粉末を打錠し、比較例 8 の口腔内崩壊錠を得た。

【 0 0 6 6 】

(比較例 9)

攪拌練合により比較例 9 の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。

【 0 0 6 7 】

打圧を 6 k N、9 k N 及び 1 2 k N として、参考例 5 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参考例 5 及び比較例 8 ~ 9 の口腔内崩壊錠につい

10

20

30

40

50

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の測定結果から、参考例5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8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9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。

【0068】

(崩壊剤の検討)

クロスボビドン以外の崩壊剤について検討した。

【0069】

(比較例10)

比較例10として、L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社) 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マンニットP(三菱商事フードテック株式会社) 410gと、崩壊剤として部分アルファ化デンプン PCS(旭化成株式会社) 15g及び結晶セルロースとしてPH-101(旭化成株式会社) 50g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10の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例10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10の口腔内崩壊錠を得た。

【0070】

(比較例11)

比較例11として、L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社) 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マンニットP(三菱商事フードテック株式会社) 410gと、崩壊剤としてカルメロース NS-300(五徳薬品株式会社) 15g及び結晶セルロースとしてPH-101(旭化成株式会社) 50g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11の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例11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11の口腔内崩壊錠を得た。

【0071】

打圧を6kN、9kN及び12kNとして、参考例5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参考例5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。図5の測定結果から、崩壊剤としてクロスボビドンを用いた参考例5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、崩壊剤として部分アルファ化デンプンを用いた比較例10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、崩壊剤としてカルメロースを用いた比較例11の口腔内崩壊錠ではスティッキングが生じた。

【0072】

(比較例12)

比較例12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。L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社) 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マンニットP(三菱商事フードテック株式会社) 475g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12の口腔内崩壊錠用添加剤を得た。比較例12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1

10

20

30

40

50

2の口腔内崩壊錠を得た。

【0073】

(比較例13)

比較例13として、L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社)に変更したこと以外は、比較例12と同様の方法により、比較例13の口腔内崩壊錠を製した。

【0074】

打圧を6kN、9kN及び12kNとして、比較例12及び13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12及び13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、特許文献2に準じた比較例12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つた。また、比較例13の結果より、L-HPC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つた。

10

【0075】

(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。

【0076】

(比較例14)

比較例14の口腔内崩壊錠用添加剤としてGRANFILLER-D(登録商標)(ダイセルファインケム株式会社)を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例14の口腔内崩壊錠用添加剤500g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14の口腔内崩壊錠を得た。

20

【0077】

(比較例15)

比較例15の口腔内崩壊錠用添加剤としてPharmaburst(登録商標)(SPI Pharma)を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例15の口腔内崩壊錠用添加剤500g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15の口腔内崩壊錠を得た。

30

【0078】

(比較例16)

比較例16の口腔内崩壊錠用添加剤としてSmart EX(登録商標)(フロイント産業株式会社)を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例16の口腔内崩壊錠用添加剤500g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16の口腔内崩壊錠を得た。

【0079】

(比較例17)

比較例17の口腔内崩壊錠用添加剤としてパーテック(登録商標)ODT(メルク)を用い、口腔内崩壊錠を製造した。比較例17の口腔内崩壊錠用添加剤500g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17の口腔内崩壊錠を得た。

40

【0080】

打圧を6kN、9kN及び12kNとして、参考例8及び比較例14~17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参考例8及び比較例14~17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の測定結果より、参考例8の口腔内崩壊錠は、比較例14~17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、参考例8の口腔内崩壊錠は、比較例14~15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。

50

【0081】

(耐湿性の評価)

打圧を9kNとして、参考例5及び比較例14～15の口腔内崩壊錠を製した。参考例5及び比較例14～15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8に、参考例5及び比較例14～15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。

【0082】

図8の結果から、比較例14及び15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、参考例5の口腔内崩壊錠では、比較例14及び15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8に示したように、参考例5の口腔内崩壊錠は、比較例14及び15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、参考例5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。

10

【0083】

(実施例1)

本発明の実施例1として、L-HPCとクロスポビドンとを5:4の割合で配合した口腔内崩壊錠を製造した。L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社)25g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マンニットP(三菱商事フードテック株式会社)405g、クロスポビドンとしてコリドンCL-F(BASF社)10g及びコリドンCL-M10g及び結晶セルロースとしてPH-101(旭化成株式会社)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。

20

【0084】

(実施例2)

実施例2として、クロスポビドンとしてコリドンCL-F(BASF社)10g及びコリドンCL-M10gを精製水に分散して造粒液を調製し、L-HPC、D-マンニトール及び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、実施例2の口腔内崩壊錠を製した。

30

【0085】

(実施例3)

実施例3として、造粒液に精製水を用い、L-HPC、D-マンニトール、クロスポビドン及び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、実施例3の口腔内崩壊錠を製した。

【0086】

(実施例4)

実施例4として、D-マンニトール35gを精製水に分散して造粒液を調製し、L-HPC、D-マンニトール(370g)、クロスポビドン及び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、実施例4の口腔内崩壊錠を製した。

40

【0087】

(実施例5)

実施例5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、L-HPC、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、実施例5の口腔内崩壊錠を製した。

【0088】

(比較例18)

50

比較例 18 として、L - H P C とクロスボビドンを 1 1 : 2 の割合で配合した口腔内崩壊錠を製造した。造粒液に精製水を用い、流動層造粒装置（パウレック社製、機種：MP-01）にて、L - H P C 5 5 g、D - マンニトール 3 8 5 g、クロスボビドンとしてコリドン C L - F（B A S F 社） 1 0 g 及び結晶セルロース 5 0 g を混合して、混合物を得た。得られた混合物に水を噴霧しながら、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 18 の口腔内崩壊錠を製した。

【 0 0 8 9 】

（比較例 19）

比較例 19 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、クロスボビドン及び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、比較例 18 と同様に、比較例 19 の口腔内崩壊錠を製した。

10

【 0 0 9 0 】

（比較例 20）

比較例 20 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 - マンニトール及びクロスボ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、比較例 18 と同様に、比較例 20 の口腔内崩壊錠を製した。

【 0 0 9 1 】

（比較例 21）

比較例 21 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、クロスボビドン及び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、比較例 18 と同様に、比較例 21 の口腔内崩壊錠を製した。

20

【 0 0 9 2 】

（比較例 22）

比較例 22 として、クロスボ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 - マンニトール及び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、比較例 18 と同様に、比較例 22 の口腔内崩壊錠を製した。

30

【 0 0 9 3 】

打圧を 6 k N、9 k N 及び 1 2 k N として、実施例 1 ~ 5 及び比較例 18 ~ 22 の口腔内崩壊錠をそれぞれ製した。

【 0 0 9 4 】

（硬度）

実施例 1 ~ 5 及び比較例 18 ~ 22 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。

【 0 0 9 5 】

（口腔内崩壊時間）

実施例 1 ~ 5 及び比較例 18 ~ 22 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。

40

【 0 0 9 6 】

3 つの打圧で打錠した実施例 1 ~ 5 及び比較例 18 ~ 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 の結果から、L - H P C とクロスボビドンを 5 : 4 の割合で配合した実施例 1 ~ 5 の口腔内崩壊錠は、造粒液に含まれる添加剤に関わらず、打圧に応じた硬度が得られ、成形性に優れるとともに、速やかな崩壊性を得られることが明らかとなった。

【 0 0 9 7 】

（耐湿性の評価）

打圧を 9 k N として、実施例 1 ~ 5 の口腔内崩壊錠を製した。実施例 1 ~ 5 の口腔内崩壊

50

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1～5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。図10の結果から、造粒液に用いる添加剤の違いによる耐湿性への影響には顕著な差異は認められなかった。

【0098】

(ノイシリン添加処方の評価)

実施例2の口腔内崩壊錠用添加剤を用いて、ノイシリンを添加した処方の評価した。

【0099】

(実施例6)

実施例6として、実施例2の口腔内崩壊錠用添加剤 300gにノイシリン 3gを添加し、重量200mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、ノイシリンを1%含有する実施例6の口腔内崩壊錠を得た。

10

【0100】

(実施例7)

実施例7として、実施例2の口腔内崩壊錠用添加剤 300gにノイシリン 9gを添加し、重量200mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、ノイシリンを3%含有する実施例7の口腔内崩壊錠を得た。

【0101】

(実施例8)

実施例8として、実施例2の口腔内崩壊錠用添加剤 300gにノイシリン 15gを添加し、重量200mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、ノイシリンを5%含有する実施例8の口腔内崩壊錠を得た。

20

【0102】

(実施例9)

実施例9として、L-HPCとクロスポビドンを5:4の割合で配合した口腔内崩壊錠を製造した。造粒液に精製水を用い、流動層造粒装置(パウレック社製、機種:MP-01)にて、ノイシリン 15g、D-マンニトールとしてマンニットP(三菱商事フードテック株式会社) 390g、L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社) 25g、クロスポビドンとしてコリドンCL-F(BASF社) 10g及びコリドンCL-M 10g及び結晶セルロースとしてPH-101(旭化成株式会社) 50gを混合して、混合物を得た。得られた混合物に精製水を噴霧しながら、流動層造粒を行った。得られた造粒物を篩22号で整粒した。整粒物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、ノイシリンを3%含有する実施例9の口腔内崩壊錠を得た。

30

【0103】

(実施例10)

実施例10として、L-HPCとクロスポビドンを5:4の割合で配合した口腔内崩壊錠を製造した。ノイシリン 15g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マンニットP(三菱商事フードテック株式会社) 405g、L-HPCとしてNBD-022(信越化学工業株式会社) 25g、クロスポビドンとしてコリドンCL-F(BASF社) 10g及びコリドンCL-M 10g及び結晶セルロースとしてPH-101(旭化成株式会社) 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号で整粒した。整粒物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、ノイシリンを3%含有する実施例10の口腔内崩壊錠を得た。

40

【0104】

(実施例11)

50

実施例 11 として、L - H P C とクロスビドンを 5 : 4 の割合で配合した口腔内崩壊錠を製造した。ノイシリン 15 g、D - マンニトールとしてマンニト P (三菱商事フードテック株式会社) 150 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 240 g、L - H P C として N B D - 022 (信越化学工業株式会社) 25 g、クロスビドンとしてコリドン C L - F (B A S F 社) 10 g 及びコリドン C L - M 10 g 及び結晶セルロースとして P H - 101 (旭化成株式会社) 50 g 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 号で整粒した。整粒物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

10

【0105】

3 つの打圧で打錠した実施例 2、6 ~ 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 11 に示す。図 11 の結果から、L - H P C とクロスビドンを 5 : 4 の割合で配合した実施例 6 ~ 11 の口腔内崩壊錠は、ノイシリンの有効な添加量の範囲において、造粒液に含まれる添加剤に関わらず、崩壊時間の遅延を生じることなく、実施例 2 の口腔内崩壊錠に比して高い硬度が得られ、成形性に優れることが明らかとなった。また、ノイシリンを後添加した実施例 6 ~ 8 は、ノイシリンを含まない実施例 2 の口腔内崩壊錠に比して、特に高い硬度が得られることが明らかとなった。

20

【0106】

(耐湿性の評価)

打圧を 9 k N として、実施例 2 及び 7 の口腔内崩壊錠を製した。実施例 2 及び 7 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重量、厚み、硬度及び口腔内崩壊時間の変化を評価した。図 12 に、実施例 2 及び 7 の口腔内崩壊錠の重量、厚み、硬度及び口腔内崩壊時間の保存前後での変化量を示す。図 12 の結果から、ノイシリンを添加することにより、重量の増加や厚みの膨潤が抑制され、耐湿性に対する好影響を認めた。

【図 1】

		参考例1	比較例1	比較例2
D-マニトール		マニトールP	ヘアール100SD	マニトールQ
打圧 6kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	36	88	90
打圧 9kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	22	22	20
打圧 12kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	62	151	149
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	22	29	26
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	82	195	195
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	20	50	43

【図 2】

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

【図 3】

		参考例5	参考例6	比較例5	比較例6	参考例7	参考例8	比較例7
結晶セルロース		PH-101	UF-711	KG-1000	KG-802	PH-101	PH-101	PH-101
カスネビト [®]		CL-F	CL-F	CL-F	CL-F	CL-SF	CL-M	CL
打圧 6kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	27	28			33	32	26
打圧 9kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	9	9			12	11	10
打圧 12kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	49	49	65	57	60	57	42
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	11	9	11	9	13	12	11
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	68	67	88	70	79	78	58
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	11	11	14	12	13	15	11

【図 4】

		参考例5	比較例8	比較例9
打圧 6kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	27		15
打圧 9kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	9		8
打圧 12kN	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	49		24
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	11		10
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	68		27
	硬度(N) 口腔内崩壊時間(秒)	11		11

【 図 5 】

崩壊利	参考例5 加ホルト CL-F	比較例10 部分7μ7-化ナフ PCS	比較例11 カルロス NS-300
打圧 6kN	27	11	
	9	42	
打圧 9kN	11	15	12
	68	55	57
打圧 12kN	11	20	18

【 図 6 】

L-HPC	比較例12 NBD-020	比較例13 NBD-022
打圧 8kN	33	11
	60	35
打圧 9kN	44	13
	56	30
打圧 12kN	59	15

【 図 7 】

プレミクス添加剤	参考例8 本願	比較例14 クラフター-D	比較例15 7μマハースト	比較例16 Smart EX	比較例17 ハ-テツ/OOT
打圧 6kN	11	10	11	27	60
	57	53	51	78	107
打圧 9kN	12	11	13	42	88
	78	63	64	111	183
打圧 12kN	15	11	15	82	105

【 図 8 】

プレミクス添加剤	参考例5 本願	比較例14 クラフター-D	比較例15 7μマハースト
イニシャル	49	53	51
	3.86	4.2	5.5
厚み (mm)	(+0.15)	(+0.42)	(+1.32)
25°C75%RH 1W	38	25	0
硬度低下割合 (%)	22.4	52.8	100.0

【 9 】

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
打圧 6kN	硬度(N)	32	33	31	32	32
	口腔内崩壊時間(秒)	10	10	8	8	9
打圧 9kN	硬度(N)	58	59	52	52	54
	口腔内崩壊時間(秒)	10	11	9	10	10
打圧 12kN	硬度(N)	78	79	70	73	75
	口腔内崩壊時間(秒)	14	12	11	11	10
		比較例18	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22
打圧 6kN	硬度(N)	22	27	28	26	27
	口腔内崩壊時間(秒)	15	15	16	17	15
打圧 9kN	硬度(N)	35	43	46	45	41
	口腔内崩壊時間(秒)	5	18	16	18	18
打圧 12kN	硬度(N)	51	59	64	61	58
	口腔内崩壊時間(秒)	19	17	18	20	20

【 10 】

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
重量 (mg)		+2.7	+4.3	+2.6	+3.6	+3.8
	厚み (mm)	+0.14	+0.16	+0.13	+0.16	+0.19
硬度 (N)		-15	-16	-16	-18	-21
	口腔内崩壊時間(秒)	±0	±0	+3	+2	+1

【 11 】

		実施例2	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
打圧 6kN	硬度(N)	33	46	53	61	39	43	56
	口腔内崩壊時間(秒)	10	10	10	10	8	9	15
打圧 9kN	硬度(N)	59	73	82	85	67	72	85
	口腔内崩壊時間(秒)	11	10	10	13	9	11	15
打圧 12kN	硬度(N)	79	91	104	114	84	91	112
	口腔内崩壊時間(秒)	12	11	13	17	11	11	23

【 12 】

		実施例2	実施例7
重量 (mg)		+4.3	+3.4
	厚み (mm)	+0.16	+0.08
硬度 (N)		-16	-23
	口腔内崩壊時間(秒)	0	-2

フロントページの続き

- (72)発明者 原田 綾子
日本国 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
- (72)発明者 荻原 悟
日本国 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
- (72)発明者 野沢 健児
日本国 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
- (72)発明者 菊岡 広晃
日本国 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

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 中国特許出願公開第104367560(CN, A)
特表2009-515871(JP, A)
国際公開第2005/037254(WO, A1)
国際公開第2009/066773(WO, A1)
国際公開第2009/123102(WO, A1)
国際公開第2007/074856(WO, A1)
薬剤学, 2012年, Vol.72, No.1, p.30-34

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/00

A61K 9/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)