

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5004236号  
(P5004236)

(45) 発行日 平成24年8月22日(2012.8.22)

(24) 登録日 平成24年6月1日(2012.6.1)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K 31/4035

請求項の数 9 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-502589 (P2007-502589)  
 (86) (22) 出願日 平成18年2月6日(2006.2.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/301951  
 (87) 国際公開番号 W02006/085497  
 (87) 国際公開日 平成18年8月17日(2006.8.17)  
 審査請求日 平成21年1月15日(2009.1.15)  
 (31) 優先権主張番号 特願2005-32978 (P2005-32978)  
 (32) 優先日 平成17年2月9日(2005.2.9)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000104560  
 キッセイ薬品工業株式会社  
 長野県松本市芳野19番48号  
 (72) 発明者 三村 和樹  
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内  
 (72) 発明者 金田 健  
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内  
 (72) 発明者 大内 清久  
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内

審査官 高橋 樹理

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(I) a) 活性成分、b) D-マンニトール、c) 冷水可溶分が10~20重量%である部分アルファー化デンプンおよびd) 冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファー化デンプンを含有する造粒物と、該造粒物以外の成分として(II)クロスポビドンおよびトウモロコシデンプンから選択される少なくとも1種の崩壊剤とを含有する口腔内崩壊錠。

【請求項2】

崩壊剤が、クロスポビドンである、請求項1記載の口腔内崩壊錠。

【請求項3】

冷水可溶分が10~20重量%である部分アルファー化デンプンの含有量が、錠剤100重量部に対して0.5~30重量部である、請求項1記載の口腔内崩壊錠。 10

【請求項4】

D-マンニトールの含有量が、錠剤100重量部に対して30~90重量部である、請求項1記載の口腔内崩壊錠。

【請求項5】

崩壊剤の含有量が、錠剤100重量部に対して0.5~30重量部である、請求項1記載の口腔内崩壊錠。

【請求項6】

冷水可溶分が10~20重量%である部分アルファー化デンプンと、冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファー化デンプンとの配合比率が、2:1~1:9である、請 20

求項 1 記載の口腔内崩壊錠。

## 【請求項 7】

活性成分が、ミチグリニドカルシウム水和物である、請求項 1 記載の口腔内崩壊錠。

## 【請求項 8】

活性成分が、塩酸リトドリンである、請求項 1 記載の口腔内崩壊錠。

## 【請求項 9】

a) 活性成分、b) D - マンニトール、c) 冷水可溶分が 10 ~ 20 重量%である部分アルファー化デンプンおよび d) 冷水可溶分が 10 重量%未満である部分アルファー化デンプンを含む造粒物に、クロスポビドンおよびトウモロコシデンプンから選択される少なくとも 1 種の崩壊剤を混合し、圧縮成形してなることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤およびその製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、高齢者、小児や嚥下困難な患者が服用しやすい剤形、あるいは水なしで服用できる剤形として、口腔内で速やかに崩壊もしくは溶解する固形製剤の開発が進められている。

20

## 【0003】

例えば、活性成分の懸濁液を鋳型に分注後、凍結乾燥して調製される口腔内崩壊錠が知られているが（例えば、特許文献 1 参照）、当該方法では凍結乾燥設備を必要とし、さらに得られる口腔内崩壊錠は、硬度が小さいため取り扱いが不便である。

## 【0004】

特開平 8 - 291051 には、活性成分、水溶性結合剤および水溶性賦形剤を含む造粒物を圧縮成形後、加湿、乾燥して調製される口腔内崩壊錠の製造方法が開示されているが、当該方法では特殊な製造設備が必要とされている（例えば、特許文献 2 参照）。

## 【0005】

WO 95/20380 には、成形性の低い糖類と成形性の高い糖類とを組み合わせる造粒、圧縮成形した後、硬度を高めるため加湿、乾燥して調製される口腔内崩壊錠が開示されている（例えば、特許文献 3 参照）。

30

## 【0006】

また、賦形剤として成形性の低い糖アルコールまたは糖類と、崩壊剤とを組み合わせる様々な口腔内崩壊錠が提案されている。

## 【0007】

例えば、WO 97/47287 には、平均粒子径 30 μm 以下の糖アルコールまたは糖類と、活性成分および崩壊剤とを組み合わせる適度な硬度と崩壊性を有する口腔内崩壊錠が開示されている（例えば、特許文献 4 参照）。しかしながら、ここに用いられている D - マンニトールは圧縮成形時に金属壁面との摩擦が大きく、バインディング、キャッピングなどの打錠障害を引き起こす問題があることから、圧縮成形時に、臼杵に滑沢剤を塗布して打錠するなどの特殊な製造設備が必要とされている。

40

## 【0008】

WO 2000/57857 には、噴霧乾燥した D - マンニトールとクロスポビドンとを含む混合物を直接打錠して調製される、適度な硬度と崩壊性を有する口腔内崩壊錠が開示されている（例えば、特許文献 5 参照）。また、特開 2001 - 163770 には、糖類および崩壊剤を含む混合物の共粉碎物と、糖類の未粉碎物とを含む打錠用末を直接圧縮してなる、適度な硬度と崩壊性を有する口腔内崩壊錠が開示されている（例えば、特許文献 6 参照）。しかしながら、賦形剤として D - マンニトールを使用し、これらの方法に従って口腔内崩壊錠を調製した場合、圧縮成形時に、依然としてバインディング

50

などの打錠障害を生じやすいという課題を有している。

【特許文献 1】米国特許第 4 3 7 1 5 1 6 号明細書

【特許文献 2】特開 2 0 0 1 - 1 6 3 7 7 0 号公報

【特許文献 3】国際公開第 9 5 / 2 0 3 8 0 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 9 7 / 4 7 2 8 7 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 2 0 0 0 / 5 7 8 5 7 号パンフレット

【特許文献 6】特開 2 0 0 1 - 1 6 3 7 7 0 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

本発明の目的は、適度な硬度と速やかな崩壊性を有し、一般的な製造設備で工業的生産が可能である口腔内崩壊錠を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、活性成分、糖または糖アルコールおよび崩壊剤と、特定の範囲の冷水可溶分を有する部分アルファー化デンプンとを含有する口腔内崩壊錠が、適度な硬度と速やかな崩壊性を有すること、さらには当該口腔内崩壊錠が、予想外にも圧縮成形時における打錠障害を生じることなく一般的な製造設備で容易に生産できることを見出し、これらの知見に基づき、本発明を完成したものである。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は、

〔 1 〕 a ) 活性成分、 b ) 糖または糖アルコール、 c ) 冷水可溶分が 1 0 ~ 2 0 重量%である部分アルファー化デンプン、および d ) 崩壊剤を含有する口腔内崩壊錠；

〔 2 〕 糖または糖アルコールが、乳糖および D - マンニトールから選択される少なくとも 1 種である、〔 1 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 3 〕 糖または糖アルコールが、D - マンニトールである、〔 1 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 4 〕 崩壊剤が、クロスボビドンおよびトウモロコシデンプンから選択される少なくとも 1 種である、〔 1 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 5 〕 崩壊剤が、クロスボビドンである、〔 1 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 6 〕 さらに冷水可溶分が 1 0 重量%未満である部分アルファー化デンプンを含有する、〔 1 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 7 〕 冷水可溶分が 1 0 ~ 2 0 重量%である部分アルファー化デンプンの含有量が、製剤 1 0 0 重量部に対して 0 . 5 ~ 3 0 重量部である、〔 1 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 8 〕 ( I ) a ) 活性成分、 b ) 糖または糖アルコール、および c ) 冷水可溶分が 1 0 ~ 2 0 重量%である部分アルファー化デンプンを含有する造粒物と、( II ) 崩壊剤とを含有する口腔内崩壊錠；

〔 9 〕 糖または糖アルコールが、乳糖および D - マンニトールから選択される少なくとも 1 種である、〔 8 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 1 0 〕 糖または糖アルコールが、D - マンニトールである、〔 8 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 1 1 〕 崩壊剤が、クロスボビドンおよびトウモロコシデンプンからなる群から選択される少なくとも 1 種である、〔 8 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 1 2 〕 崩壊剤が、クロスボビドンである、〔 8 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 1 3 〕 造粒物が、さらに冷水可溶分が 1 0 重量%未満である部分アルファー化デンプンを含有する、〔 8 〕記載の口腔内崩壊錠；

〔 1 4 〕 活性成分が、ミチグリニドカルシウム水和物である、〔 1 〕または〔 8 〕項記載の口腔内崩壊錠；

〔 1 5 〕 活性成分が、塩酸リトドリンである、〔 1 〕または〔 8 〕項記載の口腔内崩壊

10

20

30

40

50

錠；

〔16〕 a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、およびc) 冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを含む造粒物に崩壊剤を混合し、圧縮成形してなることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法；

〔17〕 造粒物が、さらに冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンを含む、〔16〕記載の製造方法；

〔18〕 a) 活性成分およびb) 糖または糖アルコールを含む混合物を、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを噴霧しながら造粒し、得られた造粒物に崩壊剤を混合し、圧縮成形してなることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法；

〔19〕 混合物が、さらに冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンを含む、〔18〕記載の製造方法；

〔20〕 a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、およびc) 冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを含む混合物を、水を添加しながら造粒し、得られた造粒物に崩壊剤を混合し、圧縮成形してなることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法；および

〔21〕 a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、c) 冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン、およびd) 冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンを含む混合物を、水を添加しながら造粒し、得られた造粒物に崩壊剤を混合し、圧縮成形してなることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法、に関する

。

#### 【0012】

本発明の口腔内崩壊錠に適用される活性成分としては、特に制限はなく、経口投与が可能であるいかなる活性成分を用いることができる。このような活性成分としては、例えば、抗パーキンソン病薬、抗高脂血症剤、抗糖尿病薬、気管支喘息治療剤、アレルギー性疾患治療剤、切迫流・早産治療薬、排尿障害治療薬などから選ばれる1種または2種以上の成分が用いられる。抗パーキンソン病薬としては、例えば、L-ドパ、カベルゴリンなどが挙げられる。抗高脂血症剤としては、例えば、ベザフィブラート、フェノフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。抗糖尿病薬としては、例えば、ミチグリニドカルシウム水和物、ナテグリニドなどが挙げられる。気管支喘息治療剤としては、例えば、塩酸オザグレルなどが挙げられる。アレルギー性疾患治療剤としては、例えば、トラニラストなどが挙げられる。切迫流・早産治療薬としては、例えば、塩酸リトドリンなどが挙げられる。排尿障害治療薬としては、例えば、シロドシンなどが挙げられる。本発明の口腔内崩壊錠において、好適な活性成分は、ミチグリニドカルシウム水和物、塩酸リトドリン、シロドシンまたはカベルゴリンである。

#### 【0013】

本発明の口腔内崩壊錠において、活性成分の含有量は、その種類によっても異なるが、通常、錠剤100重量部に対して約0.01～約50重量部、好ましくは約0.01～約20重量部である。活性成分としてミチグリニドカルシウム水和物を用いる場合、ミチグリニドカルシウム水和物の含有量は、錠剤100重量部に対して約1～約20重量部、好ましくは約1～約10重量部、さらに好ましくは約2～約5重量部である。

#### 【0014】

本発明の口腔内崩壊錠に用いられる、糖または糖アルコールとしては、水溶性が高く、成形性が低いものが好適に使用される。このような糖または糖アルコールとしては、例えば、乳糖、グルコース、蔗糖、果糖などの糖；およびD-マンニトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトールなどの糖アルコールが挙げられ、乳糖またはD-マンニトールが、服用の際、良好な甘味を有するので好適であり、D-マンニトールが、清涼な服用感を有し、適度な硬度と速やかな崩壊性を得やすいので特に好適である。

これらの糖または糖アルコールは、必要に応じて、2種以上を組み合わせることもできる。また、糖と糖アルコールとを、組み合わせることもできる。

#### 【0015】

本発明の口腔内崩壊錠において、糖または糖アルコールの含有量は、錠剤100重量部に対して約10～約95重量部、好ましくは約30～約90重量部、さらに好ましくは約50～約90重量部である。

【0016】

本発明の口腔内崩壊錠において、糖と糖アルコールとを組み合わせる場合、糖と糖アルコールの含有量は任意の比率で用いることができるが、好ましくは、糖：糖アルコールが、0：1～約9：約1の範囲で用いられる。

【0017】

本発明において「冷水可溶分(重量%)」は、次のようにして測定することができる。試料3g(無水換算)を精秤し、25の精製水297mLを加え、1500rpmで2分間高速攪拌する。得られた懸濁液を丸底遠心管に移し、2000rpmで15分間遠心分離する。秤量瓶に上澄み液30mLをとり、105で重量が一定になるまで乾燥する。秤量瓶中の乾燥物重量を1000倍し、最初の試料の乾燥物重量で割った値を冷水可溶分(重量%)とする。

10

【0018】

本発明において、「冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン」とは、上記測定法に従って冷水可溶分を測定したときに、上澄み液中に含まれる部分、すなわち、水に溶解する部分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを意味する。また本発明において、「冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプン」とは、上記測定法に従って冷水可溶分を測定したときに、水に溶解する部分が10重量%未満の部分アルファ化デンプンを意味する。

20

【0019】

本発明の口腔内崩壊錠に用いられる部分アルファ化デンプンは、トウモロコシ、コムギ、コメなどの穀物デンプンを物理的に変性させることによって得られるものであり、その種類は特に限定されないが、トウモロコシデンプンを原料として調製された部分アルファ化デンプンが好適である。

【0020】

本発明者ら、アルファ化の度合いや加工の異なるデンプン類について種々、検討した結果、部分アルファ化デンプンの中でも「冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン」を配合する場合に、予想外にも圧縮成形時における打錠障害が改善されるということを見出した。この部分アルファ化デンプンの冷水可溶分は、後述する試験例に示すように、冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンや未加工デンプンでは、打錠障害改善効果は認められず、また、アルファ化デンプンのように水に可溶性のデンプン類でも打錠障害改善効果は認められなかった。また、水に易溶性のデキストリンでは、後述するように速やかな崩壊性が得られなかった。

30

【0021】

本発明の口腔内崩壊錠に用いられる、「冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン」は、市販されている部分アルファ化デンプン、例えば、Starch1500(日本カラコン製、冷水可溶分：10～20重量%)を用いることができる。

また、「冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン」と組み合わせる「冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプン」としては、例えば、PCS(旭化成工業製、冷水可溶分：10重量%未満)、LYCATAB C(ロケット製)などを用いることができる。

40

また、「冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン」および「冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプン」は、公知の方法、例えば、特公昭59-47600、特開平4-318001などに記載された方法に従って製造することもできる。

【0022】

本発明の口腔内崩壊錠に用いられる、「冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン」の冷水可溶分は、好ましくは約12～約18重量%であり、さらに好

50

ましくは約14～約16重量%である。また、本発明の口腔内崩壊錠に用いられる、「冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプン」の冷水可溶分は、好ましくは約1～約8重量%であり、さらに好ましくは約1～約6重量%であり、なおさらに好ましくは約1～約3重量%である。

**【0023】**

本発明の口腔内崩壊錠において、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンの含有量は、錠剤100重量部に対し、通常、約0.5～約30重量部であり、錠剤100重量部に対して0.5重量部未満であると十分な打錠障害改善効果は得られず、30重量部を超えると速やかな崩壊性が得られない。冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンの好ましい含有量は、錠剤100重量部に対して、約1

10

**【0024】**

また、本発明の口腔内崩壊錠において、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンと、冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンとを組み合わせ使用する場合、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンと、冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンとの比率は、1：0～約1：約9、好ましくは約2：約1～約1：約9の範囲で用いられる。

**【0025】**

本発明の口腔内崩壊錠に用いられる崩壊剤としては、例えば、クロスボビドン、トウモロコシデンプンなどが挙げられ、好適にはクロスボビドンである。

20

**【0026】**

本発明の口腔内崩壊錠において、崩壊剤の含有量は、崩壊錠の種類によっても異なるが、錠剤100重量部に対し、通常、約0.5～約30重量部である。より具体的には、クロスボビドンの含有量は、錠剤100重量部に対して約0.5～約10重量部であり、好ましくは約1～約7重量部である。トウモロコシデンプンの含有量は、錠剤100重量部に対して約3～約20重量部であり、好ましくは約5～約20重量部である。

**【0027】**

また、本発明の口腔内崩壊錠は、発明の効果に支障のない限り、製剤の製造に用いられる種々の添加剤、例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤、甘味料、酸味料、発泡剤、香料、着色剤などを適量含有することができる。

30

**【0028】**

このような賦形剤としては、例えば、コメデンプン、結晶セルロース、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、乳酸カルシウム、エチルセルロースなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、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、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。甘味料としては、例えば、アスパルテーム（登録商標）、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、ステビア、ソーマチン、アセ

40

サルファムKなどが挙げられる。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウムなどが挙げられる。矯味剤としては、例えば、L-アスパラギン酸、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、L-グルタミン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。香料としては、例えば、オレンジ油、レモン油、メントール、および各種香料粉末などが挙げられる。着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カラメル色素などが挙げられる。

**【0029】**

次に本発明の口腔内崩壊錠の製造方法について説明する。

50

## 【0030】

本発明の口腔内崩壊錠は、a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、およびc) 冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを含有する造粒物に、崩壊剤を添加、混合し、圧縮成形することにより、製造することができる。このように本発明の口腔内崩壊錠の製造方法では、造粒物中に冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンが含まれるのが特徴であり、造粒物中に糖または糖アルコールとともに冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを共存させることにより、圧縮成形時の打錠障害を改善することができる。

## 【0031】

また、本発明の口腔内崩壊錠において、造粒物中の活性成分は任意の量を含有させることが可能であり、発明の効果に支障のない限り、糖または糖アルコールおよび部分アルファ化デンプンからなる造粒物に、活性成分および崩壊剤を添加、混合し、圧縮成形して製造することも可能である。

10

## 【0032】

また、上記造粒物中に、さらに冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンを添加することによって崩壊性を増強することができ、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンと、冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンの添加量を適宜増減することにより、口腔内における崩壊時間を好ましい時間に調節することができる。

## 【0033】

本発明の口腔内崩壊錠に用いられる造粒方法としては、例えば、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、押し出し造粒法、転動造粒法、転動流動造粒法などが挙げられ、好適には流動層造粒法、高速攪拌造粒法が用いられる。

20

## 【0034】

本発明の口腔内崩壊錠は、例えば、以下のようにして製造することができる。

## 【0035】

## 製法1

本発明の口腔内崩壊錠は、a) 活性成分およびb) 糖または糖アルコールを含有する混合物を、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを噴霧しながら造粒し、当該造粒物に崩壊剤を添加、混合し、圧縮成形することにより製造することができる。また、上記の造粒工程において、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンの一部を、活性成分および糖または糖アルコールと混合し、残りの部分アルファ化デンプンを噴霧しながら造粒することもできる。

30

## 【0036】

## 製法2

また、本発明の口腔内崩壊錠は、a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、およびc) 冷水可溶分が10重量%未満である部分アルファ化デンプンを含有する混合物を、冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを噴霧しながら造粒し、当該造粒物に崩壊剤を添加、混合し、圧縮成形することにより製造することができる。

## 【0037】

## 製法3

また、本発明の口腔内崩壊錠は、a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、およびc) 冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプンを含有する混合物を、水を添加しながら造粒し、当該造粒物に崩壊剤を添加、混合し、圧縮成形することにより製造することができる。

40

## 【0038】

## 製法4

また、本発明の口腔内崩壊錠は、a) 活性成分、b) 糖または糖アルコール、c) 冷水可溶分が10～20重量%である部分アルファ化デンプン、およびd) 10重量%未満の冷水可溶分を有する部分アルファ化デンプンを含有する混合物を、水を添加しながら

50

造粒し、当該造粒物に崩壊剤を添加、混合し、圧縮成形することにより製造することができる。

【0039】

上記の製法1～4において、糖と糖アルコールとを組み合わせる場合、糖および糖アルコールの双方を活性成分と混合、造粒してもよいが、いずれか一方を造粒物中に含有させ、他方を造粒後に添加、混合してもよい。好ましくは、活性成分と糖アルコールとを含有する混合物を造粒し、得られた造粒物に、糖および崩壊剤を添加、混合することにより、圧縮成形時の打錠障害を生じることなく、本発明の口腔内崩壊錠を調製することができる。

【0040】

また、上記の製法1～4において、造粒後、必要に応じて、滑沢剤、甘味料、発泡剤、酸味料、矯味剤、香料などを適量、混合してもよい。

【0041】

本発明の口腔内崩壊錠において、圧縮成形は、単発打錠機、ロータリー打錠機などを用いて行うことができる。打錠する際の圧力は、通常、 $2 \sim 60 \text{ kN/cm}^2$ であり、好適には $6 \sim 30 \text{ kN/cm}^2$ である。

【0042】

このようにして得られる本発明の口腔内崩壊錠は、適度な硬度と、口腔内での速やかな崩壊性または溶解性を示す。本発明の口腔内崩壊錠の口腔内崩壊時間は、錠剤の大きさや厚みによっても異なるが、通常、60秒以内であり、好適には40秒以内である。また、本発明の口腔内崩壊錠の硬度は、通常、30N以上であり、好適には50N以上である。

【発明の効果】

【0043】

本発明の口腔内崩壊錠は、口腔内において速やかに崩壊もしくは溶解するので、高齢者、小児や嚥下困難な患者が服用しやすい。また、本発明の口腔内崩壊錠は、流通過程で損傷しない十分な硬度を有するので取り扱いが容易である。さらに、本発明の口腔内崩壊錠は、製造過程において打錠障害等の問題を生じることなく容易に製造することができるので、工業的生産に適している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0044】

本発明の内容を以下の実施例、比較例および試験例によりさらに詳細に説明するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0045】

試験例1

冷水可溶分の測定

デンプン類として、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプンおよびアルファ化デンプン、並びにデキストリンの冷水可溶分を、以下の方法に従って測定した。

【0046】

試料3g(無水換算)を精秤し、25の精製水297mLを加え、1500rpmで2分間高速攪拌した。得られた懸濁液を丸底遠心管に移し、2000rpmで15分間遠心分離した。秤量瓶に上澄み液30mLをとり、105で重量が一定になるまで乾燥した。秤量瓶中の乾燥物重量を1000倍し、最初の試料の乾燥物重量で割った値を冷水可溶分(重量%)とした。結果を表1に示した。

【0047】

10

20

30

40

【表 1】

試料	冷水可溶分 (重量%)
トウモロコシデンプン	0.1
部分アルファー化デンプン (PCS)	1.2
部分アルファー化デンプン (LYCATAB C)	5.1
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	15.8
アルファー化デンプン (UNI-PURE)	1)
アルファー化デンプン (アミコールC)	1)
デキストリン	100.0

10

1); アルファー化デンプンは全体が糊状となったため、測定不能

## 【 0 0 4 8 】

## 試験例 2

20

## 硬度試験

実施例 1 ~ 1 1 および比較例 1 ~ 8 で製造した錠剤の硬度を、硬度計 (TS-75N, 岡田精工製) を用いて測定した。なお、試験は 3 錠で行い、平均値を求めた。結果を表 2 および表 3 に示した。

## 【 0 0 4 9 】

## 試験例 3

## 口腔内崩壊試験

健常人男性 3 名において、実施例 1 ~ 1 1 および比較例 1 ~ 8 で製造した錠剤 1 錠を口腔内に含み、舌で軽く転がしながら錠剤が崩壊した時間を測定し、その平均値を求めた。結果を表 2 および表 3 に示した。

30

## 【 0 0 5 0 】

## 試験例 4

## 打錠障害性

実施例 1 ~ 1 1 および比較例 1 ~ 8 の打錠工程において、錠剤の上下表面の外観からスティッキングの有無、錠剤側面の外観からバインディングの有無、錠剤の層状剥離の発生からキャッピングの有無を観察した。また、臼壁への粉の付着あるいは摩擦状況 (異音の発生) がひどい場合は、打錠不可とした。結果を表 2 および表 3 に示した。

## 【 0 0 5 1 】

## 実施例 1

D - マンニトール	181.0 mg	40
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	6.0 mg	
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	
(合計 200.0 mg / 1 錠)		

高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて 2 分間解砕した D - マンニトール (マンニット P, 東和化成工業製, 平均粒子径 45  $\mu$ m) 633.5g を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8 重量%) 21g を精製水 180g に分散させ、この分散液をスプレー

50

ノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧7.8、11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

## 【0052】

## 実施例2

D - マンニトール	177.0 mg	
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	10.0 mg	10
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	
(合計200.0 mg/1錠)		

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 619.5gと部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 14gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧7.8、11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

## 【0053】

## 実施例3

D - マンニトール	161.0 mg	
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	26.0 mg	30
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	
(合計200.0 mg/1錠)		

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 563.5gと部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 70gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7、15.6および19.5kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

## 【0054】

## 実施例4

D - マンニトール	147.0 mg	
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	40.0 mg	50

クロスポビドン	10.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
(合計200.0 mg/ 1錠)	

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45  $\mu\text{m}$ ) 514.5gと部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 119gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup> の条件で錠剤を製した。

10

## 【0055】

## 実施例 5

D - マンニトール	152.0 mg
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	5.0 mg
トウモロコシデンプン	40.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
(合計200.0 mg/ 1錠)	

20

高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間解砕したD - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45  $\mu\text{m}$ ) 633.5gを流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物219.8g、トウモロコシデンプン (日本食品化工製) 56g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 1.4gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 2.8gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧7.8、11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup> の条件で錠剤を製した。

30

## 【0056】

## 実施例 6

D - マンニトール	161.0 mg
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	6.0 mg
部分アルファー化デンプン (PCS)	20.0 mg
クロスポビドン	10.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
(合計200.0 mg/ 1錠)	

40

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45  $\mu\text{m}$ ) 563.5gと部分アルファー化デンプン (PCS, 旭化成工業製, 冷水可溶分: 1.2重量%) 70gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 冷水可溶分: 15.8重量%, 日本カラコン製) 21gを精製水180gに分散させ、この分散

50

液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, ISP製) 20g, 軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30 rpm、打錠圧15.6、19.5および23.4kN/cm<sup>2</sup> の条件で錠剤を製した。

【0057】

比較例 1

D - マンニトール	161.0 mg	
部分アルファー化デンプン (PCS)	26.0 mg	10
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	
(合計200.0 mg/1錠)		

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 563.5gと部分アルファー化デンプン (PCS, 旭化成工業製, 冷水可溶分: 1.2重量%) 70gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (PCS, 旭化成工業製, 冷水可溶分: 1.2重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧15.6、19.5および23.4kN/cm<sup>2</sup> の条件で錠剤を製した。

【0058】

比較例 2

D - マンニトール	161.0 mg	
部分アルファー化デンプン (LYCATAB C)	26.0 mg	30
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	
(合計200.0 mg/1錠)		

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 563.5gと部分アルファー化デンプン (LYCATAB C, ロケット製, 冷水可溶分: 5.1重量%) 70gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (LYCATAB C, ロケット製, 冷水可溶分: 5.1重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧15.6、19.5および23.4kN/cm<sup>2</sup> の条件で錠剤を製した。

【0059】

比較例 3

D - マンニトール	187.0 mg	
クロスポビドン	10.0 mg	50

軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
	(合計200.0 mg/ 1錠)

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45  $\mu$ m) 654.5gを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間解砕した。この解砕物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、精製水をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧15.6、19.5および23.4kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

10

【0060】

比較例 4

D - マンニトール	161.0 mg
トウモロコシデンブ	26.0 mg
クロスポビドン	10.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
	(合計200.0 mg/ 1錠)

20

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45  $\mu$ m) 563.5gとトウモロコシデンブ (日本食品化工製, 冷水可溶分: 0.1重量%) 91gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、精製水をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

30

【0061】

比較例 5

D - マンニトール	161.0 mg
アルファー化デンブ (UNI-PURE)	26.0 mg
クロスポビドン	10.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
	(合計200.0 mg/ 1錠)

40

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45  $\mu$ m) 563.5gとアルファー化デンブ (UNI-PURE, National Starch&Chemical製) 70gを高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) とを用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別にアルファー化デンブ (UNI-PURE, National Starch&Chemical製) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製)

50

)を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

【0062】

比較例 6

D - マンニトール	161.0 mg
アルファー化デンプン (アミコールC)	26.0 mg
クロスポビドン	10.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
	(合計200.0 mg/ 1錠)

10

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 563.5gとアルファー化デンプン (アミコールC, 日澱化学製) 80gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別にアルファー化デンプン (アミコールC, 日澱化学) 11gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, IS製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧15.6、19.5および23.4kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

20

【0063】

比較例 7

D - マンニトール	161.0 mg
デキストリン	26.0 mg
クロスポビドン	10.0 mg
軽質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
	(合計200.0 mg/ 1錠)

30

D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 563.5gとデキストリン (アミコール10, 日澱化学製, 冷水可溶分: 100.0重量%) 71gとを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別にデキストリン (アミコール10, 日澱化学製, 冷水可溶分: 96.1%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

40

【0064】

【表 2】

試料	打錠圧 (kN/cm <sup>2</sup> )	錠剤硬度 (N)	口腔内崩壊時間 (秒)	打錠障害性
実施例 1	7.8	38	17	無し
	11.7	46	17	無し
	15.6	67	17	無し
実施例 2	7.8	36	20	無し
	11.7	55	21	無し
	15.6	69	20	無し
実施例 3	11.7	30	31	無し
	15.6	47	34	無し
	19.5	55	36	無し
実施例 4	11.7	34	38	無し
	15.6	49	39	無し
実施例 5	7.8	44	13	無し
	11.7	61	18	無し
	15.6	76	23	無し
実施例 6	15.6	39	20	無し
	19.5	50	20	無し
	23.4	65	22	無し
比較例 1	15.6	40	14	バインディング
	19.5	49	13	バインディング
	23.4	54	12	バインディング
比較例 2	15.6	29	14	バインディング
	19.5	35	15	バインディング
	23.4	43	18	バインディング, キャッピング
比較例 3	15.6	29	9	バインディング
	19.5	38	8	バインディング
	23.4	42	9	バインディング

10

20

30

40

〔表2〕 続き

試料	打錠圧 (kN/cm <sup>2</sup> )	錠剤硬度 (N)	口腔内崩壊時間 (秒)	打錠障害性
比較例4	11.7	—	—	キャッピング、打錠不可
比較例5	11.7	28	20	バインディング
	15.6	—	—	打錠不可
比較例6	15.6	46	71	バインディング
	19.5	58	76	バインディング
	23.4	72	85	バインディング
比較例7	11.7	57	82	無し
	15.6	88	115	無し

10

## 【0065】

## 実施例8

塩酸リトドリン	5.0 mg	20
D - マンニトール	156.0 mg	
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	6.0 mg	
部分アルファー化デンプン (PCS)	20.0 mg	
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg	
(合計200.0 mg/ 1錠)		

塩酸リトドリン17.5g、D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径 45 μm) 546gおよび部分アルファー化デンプン (PCS, 旭化成工業製, 冷水可溶分: 1.2重量%) 70gを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分: 15.8重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物374g、クロスポビドン (Polyp lasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 4gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7、15.6および19.5kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

30

40

## 【0066】

## 実施例9

ミチグリニドカルシウム水和物	5.0 mg	50
D - マンニトール	155.0 mg	
部分アルファー化デンプン (Starch1500)	26.0 mg	
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg	
(合計200.0 mg/ 1錠)		

ミチグリニドカルシウム水和物17.5g、D - マンニトール（マンニットP，東和化成工業製，平均粒子径45 μ m）542.5gおよび部分アルファー化デンプン（Starch1500，日本カラコン製，冷水可溶分：15.8重量%）70gを、高速混合攪拌造粒機（FM-VG-10，パウレック製）を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機（LAB-1，パウレック製）に投入し、別に部分アルファー化デンプン（Starch1500，日本カラコン製，冷水可溶分：15.8重量%）21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物372g、クロスポビドン（Polyp lasdone XL-10，ISP製）20g、軽質無水ケイ酸（Adsolidar 101，フロイント産業製）2gおよびステアリン酸マグネシウム（太平化学産業製）6gを、V型混合機（DV-1，ダルトン製）を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機（Correct 12HUK，菊水製作所製）を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7、15.6および19.5kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

10

## 【 0 0 6 7 】

## 実施例 1 0

ミチグリニドカルシウム水和物	5.0 mg	
D - マンニトール	155.0 mg	
部分アルファー化デンプン（Starch1500）	6.0 mg	
部分アルファー化デンプン（PCS）	20.0 mg	
クロスポビドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	20
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg	
（合計200.0 mg/ 1錠）		

ミチグリニドカルシウム水和物17.5g、D - マンニトール（マンニットP，東和化成工業製，平均粒子径45 μ m）542.5gおよび部分アルファー化デンプン（PCS，旭化成工業製，冷水可溶分：1.2重量%）70gを、高速混合攪拌造粒機（FM-VG-10，パウレック製）を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機（LAB-1，パウレック製）に投入し、別に部分アルファー化デンプン（Starch1500，日本カラコン製，冷水可溶分：15.8重量%）21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物372g、クロスポビドン（Polyp lasdone XL-10，ISP製）20g、軽質無水ケイ酸（Adsolidar 101，フロイント産業製）2gおよびステアリン酸マグネシウム（太平化学産業製）6gを、V型混合機（DV-1，ダルトン製）を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機（Correct 12HUK，菊水製作所製）を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7および15.6kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

30

## 【 0 0 6 8 】

## 実施例 1 1

ミチグリニドカルシウム水和物	10.0 mg	
D - マンニトール	50.0 mg	
乳糖	114.2 mg	40
部分アルファー化デンプン（Starch1500）	3.75 mg	
部分アルファー化デンプン（PCS）	11.25 mg	
クロスポビドン	6.0 mg	
アスパルテーム	0.8 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg	
（合計200.0 mg/ 1錠）		

ミチグリニドカルシウム水和物200g、D - マンニトール（マンニットP，東和化成工業製，平均粒子径45 μ m）1000g、部分アルファー化デンプン（PCS，旭化成工業製，冷水可

50

溶分：1.2重量%) 225gおよび部分アルファー化デンプン (Starch1500, 日本カラコン製, 冷水可溶分：15.8重量%) 75gを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて3分間混合した。このまま高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) 中で、混合物に精製水465gを添加し造粒を行った後、湿潤した造粒物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック) に投入し、入口温度80 の条件で乾燥した。乾燥した造粒物を、パワーミル (P-02S, ダルトン製) を用いて整粒した。整粒した造粒物150g、乳糖 (Tablettose80, メグレ製, 平均粒子径145 μm) 228.4g、クロスボピドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 12gおよびアスパルテーム1.6gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて3分間混合した。さらに、ここへ軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gとステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 6gとを投入し、2分間混合した。この打錠用混合物をロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧19.5kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

10

## 【0069】

## 比較例8

ミチグリニドカルシウム水和物	5.0 mg	
D - マンニトール	155.0 mg	
部分アルファー化デンプン (PCS)	26.0 mg	
クロスボピドン	10.0 mg	
軽質無水ケイ酸	1.0 mg	20
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg	
(合計200.0 mg/ 1錠)		

ミチグリニドカルシウム水和物17.5g、D - マンニトール (マンニットP, 東和化成工業製, 平均粒子径45 μm) 542.5gおよび部分アルファー化デンプン (PCS, 旭化成工業製, 冷水可溶分：1.2重量%) 70gを、高速混合攪拌造粒機 (FM-VG-10, パウレック製) を用いて2分間混合した。この混合物を流動層造粒乾燥機 (LAB-1, パウレック製) に投入し、別に部分アルファー化デンプン (PCS, 旭化成工業製, 冷水可溶分：1.2重量%) 21gを精製水180gに分散させ、この分散液をスプレーノズルで噴霧しながら造粒を行った。18号篩で篩過した造粒物372g、クロスボピドン (Polyplasdone XL-10, ISP製) 20g、軽質無水ケイ酸 (Adsolidar 101, フロイント産業製) 2gおよびステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 6gを、V型混合機 (DV-1, ダルトン製) を用いて2分間混合した。この打錠用混合物を、ロータリー打錠機 (Correct 12HUK, 菊水製作所製) を用いて、錠剤重量200mg、8 mm円形、テーブル回転数30rpm、打錠圧11.7kN/cm<sup>2</sup>の条件で錠剤を製した。

30

## 【0070】

【表 3】

試料	打錠圧 (kN/cm <sup>2</sup> )	錠剤硬度 (N)	口腔内崩壊時間 (秒)	打錠障害性
実施例 8	11.7	38	24	無し
	15.6	53	25	無し
	19.5	64	26	無し
実施例 9	11.7	41	34	無し
	15.6	57	37	無し
	19.5	81	40	無し
実施例 10	11.7	39	23	無し
	15.6	57	23	無し
実施例 11	19.5	62	22	無し
比較例 8	11.7	—	—	打錠不可

10

20

## 【産業上の利用可能性】

## 【0071】

本発明の口腔内崩壊錠は、流通過程で損傷しない十分な硬度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊もしくは溶解するので、高齢者、小児や嚥下困難な患者が服用しやすい剤形として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06

- (56) 参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 2 4 4 1 0 ( J P , A )  
特表 2 0 0 1 - 5 1 3 5 4 5 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 0 / 0 4 7 2 3 3 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 0 0 - 2 7 3 0 3 9 ( J P , A )  
特開 2 0 0 4 - 3 1 5 4 8 3 ( J P , A )  
特開 2 0 0 3 - 0 5 5 1 9 7 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 4 8 1 0 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 0 4 - 0 0 2 3 2 6 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 3 / 0 7 4 0 2 9 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 8 - 5 2 1 8 0 8 ( J P , A )

## (58) 調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00- 9/72  
A61K 47/00-47/48