

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3900245号
(P3900245)

(45) 発行日 平成19年4月4日(2007.4.4)

(24) 登録日 平成19年1月12日(2007.1.12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40

請求項の数 9 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2001-56681 (P2001-56681)	(73) 特許権者	397060175
(22) 出願日	平成13年3月1日(2001.3.1)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ペー.
(65) 公開番号	特開2002-255796 (P2002-255796A)		ベルギー国 ペー. - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(43) 公開日	平成14年9月11日(2002.9.11)	(74) 代理人	100060782
審査請求日	平成13年12月11日(2001.12.11)		弁理士 小田島 平吉
前置審査		(72) 発明者	鈴木 英志
			神奈川県平塚市中原2丁目2番地20号
		(72) 発明者	朱 年亮
			静岡県駿東郡長泉町上土狩45番地1号
		(72) 発明者	弘中 賢二
			静岡県沼津市三園町8丁目5番地

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内速崩壊型錠剤及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水性流体と接触した場合に速崩壊性を示す圧縮錠剤を形成するための造粒物であって、
(a) 単糖及び二糖並びにそれらの糖アルコールからなる群より選ばれる糖類の粉末又は粒子を含んでなり、

(i) 該粉末又は粒子の表面の一部又は全領域にわたって、
- シクロデキストリン、
- シクロデキストリン及び - シクロデキストリン並びにそれらのジもしくはトリメチル
化物、モノもしくはジ - ヒドロキシエチル化物、モノもしくはジヒドロキシプロピル化物
、モノ - もしくはジグリコシル化物及びモノ - もしくはジマルトシル化物からなる群より
選ばれる1種以上のシクロデキストリン類の微粒子が付着した形態で存在し、そして

(ii) 糖類とシクロデキストリン類が、それぞれの重量比で、100 : 1 ~ 15 : 1で
含まれており、かつ、

(b) 単発打錠機にて、直径8mmの隅角平型の打錠機用杵を用い、錠剤重量200mg
、打錠圧1000kgで打錠して錠剤を得た場合に、こうして得られる錠剤が、

(i) 健常な成人の口腔内で1分30秒以内に崩壊する速崩壊性を有し、そして

(ii) 錠剤硬度計を用いて該錠剤の直径方向の破壊強度を測定したときに3kg以上の硬
度を有する、

ことを特徴とする造粒物。

【請求項2】

請求項1記載の造粒物であって、(c) 流動下にある前記糖類の粉末又は粒子に前記シ

クロデキストリン類が完全に溶解した水溶液を噴霧塗布しながら該粉末又は粒子を凝集又は造粒し、次いで乾燥することにより製造されるものであることを特徴とする、上記造粒物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の造粒物における、前記単糖及び二糖並びにそれらの糖アルコールからなる群より選ばれる糖類の粉末又は粒子に、薬効成分が更に含まれていることを特徴とする造粒物。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の造粒物に由来する圧縮錠剤。

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の造粒物と薬剤成分を含む組成物に由来する圧縮錠剤。

【請求項 6】

請求項 1 記載の造粒物の製造方法であって、流動下にある単糖及び二糖並びにそれらの糖アルコールからなる群より選ばれる糖類の粉末又は粒子に - シクロデキストリン、
- シクロデキストリン及び - シクロデキストリン並びにそれらのジもしくはトリメチル化物、モノもしくはジ - ヒドロキシエチル化物、モノもしくはジヒドロキシプロピル化物、モノ - もしくはジグリコシル化物及びモノ - もしくはジマルトシル化物からなる群より選ばれる 1 種以上のシクロデキストリン類が完全に溶解した水溶液を噴霧塗布しながら該粉末又は粒子を凝集又は造粒し、次いで乾燥する工程を含んでなる、上記製造方法。

【請求項 7】

請求項 7 に記載の製造方法において、単糖及び二糖並びにそれらの糖アルコールからなる群より選ばれる糖類を含む粉末又は粒子が更に薬効成分を含む、造粒物の製造方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の製造方法により得られた造粒物を打錠することを特徴とする圧縮錠剤の製造方法。

【請求項 9】

請求項 6 に記載の製造方法により得られた造粒物と薬効成分を含む組成物を打錠することを特徴とする圧縮錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品を含有する錠剤であって、製造工程や流通過程で崩れない程度の硬度及び口腔内での速やかな崩壊性を有する口腔内速崩壊型錠剤に関する。また、本発明はそのような口腔内速崩壊型錠剤を簡便な工程によって製造するための方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

高齢化社会が急速に進む中、従来の医薬品経口固形製剤、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などでは服用する際に困難をきたすことがある。高齢者の場合、嚥下能力の低下から錠剤及びカプセル剤の服用はそれらの大きさに左右され、顆粒剤及び散剤に関しては、それらが口腔内に残留すると不快感が残ることになる。また、上記経口固形製剤は服用時に水を必要とすることから、服用の困難性により多量の水を要するケースも多い。トローチ錠は口中で徐々に溶解又は崩壊させる水を必要としない剤形であるが、誤飲すると咽喉や食道に詰まらせる恐れがある。チュアブル錠は噛み砕いて服用する水を必要としない剤形であるが、咀嚼力が弱い小児や老人が服用するには適していない。

【0003】

一方、嚥下困難な重症患者に対しては、粉碎した錠剤や顆粒剤などを適量の水に懸濁させた液を、注射器で胃管カテーテル内に注入する方法も行われている。しかし、操作が煩雑な上、内径の細かいカテーテル内に詰まり易いという問題がある。高齢者ほど慢性疾患の罹患率が高くなるため、近年、長期投与の服用に適した、飲み易くかつ取り扱い易い実用的な製剤の開発が望まれている。高齢者でも容易に服用できる剤形は、小児や一般成人

10

20

30

40

50

に対しても好ましい製剤であり、例えば、口腔内速崩壊型錠剤、ペースト状製剤、ゼリー状製剤が挙げられている。特に、口腔内速崩壊型錠剤は服用後口腔内で速やかに崩壊又は溶解するため、水なしでも場所や時間を問わず適宜容易に服用でき、更に流通過程での安定性などを考慮すると最も現実的な製剤と考えられている。

【0004】

一般に、錠剤の崩壊性と硬度は互いに相反する関係にあり、崩壊性を高めるには硬度を低下しなければならない。しかしながら、錠剤硬度は、製造、包装及び流通過程、更には服用時の包装からの取り出しなどにおいて重要な要素となる。硬度が不十分な錠剤は、上記各過程においてその形状を保持できず用量の正確な投与が困難になることもある。従来の錠剤では、製造工程や流通過程で崩れない強い硬度を有するが、経口投与後に消化管内で崩壊・溶解することを目的とし、口腔内での速やかな崩壊・溶解性はあまり考慮されていなかった。そのため、製造工程や流通過程で崩れない程度の適度な硬度を有し、かつ少量の水で速やかに崩壊する口腔内速崩壊型錠剤の製造技術の開発が望まれており、近年になって、以下のような種々の手段が提案されてきている。

10

【0005】

例えば、口腔内速崩壊型錠剤として、薬効成分をキャリアーとなるマトリックス中に溶解後凍結乾燥する製造方法がある(Manufacturing Chemist, Feb. 36(1990))。しかし、こうして得られた錠剤は、通常の錠剤に比べると汎用包装材であるPTP(Press Through Package)包装から押し出せない程硬度が低いため、容器裏面のシールを剥がして錠剤を取り出す特殊な包装材が必要となる。製造工程や包装材からの取り出し時に錠剤の崩れや割れが生じ易く、取り扱い性は高齢者用として満足できるものではない。その上、ビン包装などのPTP包装以外の包装形態には適用困難である。また、この製造方法では、凍結乾燥の製造設備が必要であると共に製造に長時間を要することから工業的生産性が劣るなどの課題を残している。

20

【0006】

一方、粉末を圧縮成形して製造する口腔内速崩壊型錠剤として、薬効成分と賦形剤などの添加剤を含む湿潤粉体を打錠する製造方法が知られている。例えば、特開平5-271054号公報には、薬効成分と糖類とを含む混合物に前記糖類の表面が湿る程度の水分を含有させて打錠する製造方法が記載されている。この製造方法は、打錠用混合物に強制的に水分を添加し、湿った状態で打錠する湿製法として一般に知られている。同様に、特開平9-309821号公報及び特開平11-137208号公報記載の製造方法も湿製法に分類されるものであり、湿潤粉体を比較的低い圧力で圧縮成形した後に乾燥することを特徴としている。錠剤を従来の湿式造粒法で製造する場合は、錠剤原料を混合し、結合剤を加えて練合・乾燥し、その後圧縮成形する。従って、上述の湿製法による製造方法は、成形工程と乾燥工程の順序が逆である点で従来の湿式造粒法による製造方法と相違する。その上、湿製法で得た湿潤粉体は圧縮成形時に臼杵の表面に付着し易く、更に、臼への湿潤粉体を定量供給する過程でも何らかの工夫が必要となり、特開平8-19589号公報には湿製錠剤の連続打錠を目的とした打錠機自体の改良が記載されている。

30

【0007】

また、従来の湿式造粒法で製造した乾燥状態の錠剤を加湿下に置いて吸湿させた後、乾燥して口腔内速崩壊型錠剤を製造する方法も提案されている。この方法は加湿法とも呼ばれ、その典型的なものとして、特開平8-291051号公報には、薬効成分、水溶性結合剤及び水溶性賦形剤を含む乾燥状態の錠剤材料を錠剤の形態とし、次工程へ移行させる際にその形態を維持可能な硬度をとるために、最低必要な低圧力で加圧成形し、得られた錠剤に加湿動作を行なわせた後、その錠剤から水分を除去するために乾燥を行なう口腔内速溶解型錠剤の製造方法が記載されている。特開平9-48726号公報には、薬効成分及び加湿により成形可能に湿潤しかつ成形後の乾燥により該形状を維持する物質を混合し、加湿下に低密度で成形するか或は低密度で成形した後に加湿して所望の形状とし、次いで乾燥することにより製造する口腔内速崩壊型錠剤が記載されている。特開平11-349475号公報には、非晶質乳糖を含有する低圧成形された乾燥状態の錠剤を高湿度下で加湿

40

50

湿潤させ、非晶質乳糖が結晶体に変換する際に固化することにより、加湿後の乾燥工程を特に必要としない口腔内速溶解型錠剤の製造方法が記載されている。しかしながら、何れの製造方法においても加湿工程が必要であり、湿度に不安定な薬物や高湿度下で潮解性を示す薬物には適さない上に、加湿工程で錠剤がふやけて錠剤の外観が損なわれ、商品価値が低下するという課題がある。

【 0 0 0 8 】

更に、特開平 1 1 - 2 6 3 7 2 3 公報には、水に対する溶解度が高い糖類と水溶性結合剤を水単独又はアルコール類で溶解し、その溶液に賦形剤を添加して造粒・乾燥して得た造粒物を低圧で圧縮成形した後、室温を越える温度で加温（エージング工程）する口腔内速溶解型錠剤の製造方法が記載されている。この方法は加温法とも呼ばれ、錠剤を水溶性結合剤の軟化点より低くかつ 4 0 以上の温度でエージングを行なうことで取り扱いに十分な強度を達成している。しかし、エージング工程を短縮し生産の効率化を図るには、加熱温度を高めなければならず、配合された薬効成分の安定性が問題となる。特開平 1 1 - 3 5 4 5 1 公報には、薬効成分、糖類及びポリエチレングリコールなどの低融点物質を含む錠剤材料を低圧圧縮成形した後、配合された低融点物質をその融点より高い温度で加熱し、次いで放冷することにより低融点物質が薬効成分と糖類の間に粒子間架橋を形成して成る多孔質構造を有する口腔内速溶解型錠剤の製造方法が記載されている。この方法は加熱融解法とも呼ばれ、上記加温法に属するものであり、低融点物質が融解後に凝固することで適度な硬度を有する錠剤が得られる。錠剤材料を混合した粉末状態の流動性が悪い場合は、薬効成分、糖類、添加剤をそれぞれ単独で或いは混合物として湿式造粒した後に、粒子状又は粉末状の低融点物質を配合して圧縮成形することができる。この製造方法は、マスキング粒子や徐放性粒子に対しても適用可能であるが、圧縮成形後に加熱及び冷却工程が必要となること、熱に不安定な薬物又は低融点物質との配合性が悪い薬物には適さないことなどの課題がある。

10

20

【 0 0 0 9 】

前記凍結乾燥法、湿製法、加湿法及び加温法とは異なり、練合（造粒）・乾燥・混合・打錠工程のみから成る従来の湿式造粒法においても口腔内速崩壊型錠剤の製造が可能である。国際公開 W O 9 5 / 2 0 3 8 0 号公報には、成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類を含有する造粒物を圧縮成形する製造方法が記載されている。しかし、成形性の高い糖類が造粒物の表面に存在するため、打錠時にスティッキングなどの打錠障害が発生する課題が残されている。国際公開 W O 9 7 / 4 7 2 8 7 号公報には、薬効成分、平均粒子径 3 0 μ m 以下の糖類及び崩壊剤を含有する混合物を、造粒後圧縮成形する製造方法が記載されている。この製造方法では、造粒工程前に糖類の粉碎工程を導入し配合される糖類の粒子径を調整しなければならず、生産性向上について検討の余地が残る。また、国際公開 W O 9 8 / 0 2 1 8 5 号公報には、賦形剤とエリスリトールを含有することを特徴とする口腔内速崩壊型錠剤の製造方法が記載されており、特開 2 0 0 0 - 1 6 9 3 0 号公報には、水に対する溶解性の高い糖類と膨潤性賦形剤の湿式造粒物に結晶セルロースを添加して圧縮成形された口腔内速崩壊型錠剤の製造方法が記載されている。しかしながら、これらの製造方法で得られる錠剤が速やかな崩壊及び適度な硬度を有するには、結晶セルロースなどの水不溶性賦形剤の配合率をかなり高める必要がある。この場合、粉っぽい異物感が気になり服用性の面で好ましくないが、反対に結晶セルロースの配合比率が少ないと成形性の低下及び崩壊性の悪化が生じるという課題がある。

30

40

【 0 0 1 0 】

更にまた、特許第 2 5 2 1 6 1 2 号公報には、直接錠剤形成性に優れ、優れた崩壊特性を有し、錠剤の硬度を高めることが示唆される助剤も提案されている。この助剤は、典型的には、主要量の微結晶セルロース又はマンニトール等と、結合剤としてのシクロデキストリンとの均質混合物からなるものであり、そしてこの均質混合物は、結合剤を完全に溶解するには不十分な量の水で湿潤した上記の両成分を、混合装置で均質に混合することにより得ている。

【 0 0 1 1 】

50

この助剤から直接打錠した錠剤は、一般的に優れた硬度を有することが示唆されているが使用される糖類と結合剤の組み合わせによっては、目的の硬度が得られない場合がある。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明は上記従来技術の有する課題を鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、煩雑な製造工程を経ることなく、服用面でも好ましい処方でも適度な硬度を持ち口腔内で速やかに崩壊する口腔内速崩壊型錠剤及びその製造方法を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の性質を有する口腔内速崩壊型錠剤及びその製造方法を開発すべく鋭意検討してきた。その結果、上記特許第2521612号公報に記載されるのと同様な糖類と結合剤を使用するものの、該公報に記載の方法とは異なり、流動、造粒下にある糖類の粉末又は粒子に結合剤たるシクロデキストリン類の水溶液（水にシクロデキストリンが実質的に完全に溶解した形態にある）を噴霧塗布し、次いで乾燥して得られる造粒物を直接打錠して得られる圧縮錠剤は、予想外にも口腔内において速やかに崩壊し、かつ製造工程や保存・流通過程で崩れない適度な硬度を有する口腔内速崩壊型錠剤となり得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0014】

該造粒物では、シクロデキストリン類の水溶液が流動、造粒下にある糖類の粉末又は粒子上に噴霧乾燥されることから理解できるように、特許第2521612号公報に記載の助剤に比べ、より微細なシクロデキストリン類が糖類の粉末又は粒子の表面又はその近傍の一部又は全領域にわたり、或いは粉末又は粒子を形成する糖類の結晶又は一次粒子間に均一に分散して存在するので、該造粒物から得られる圧縮錠剤は速崩壊性を有しながら、硬度が有意に高まったものと考えられる。

【0015】

従って、本発明によれば、水性流体と接触した場合に速崩壊性を示す圧縮錠剤を形成するための造粒物であって、

(1) 糖類の粉末又は粒子を含んでなり、そして

(2) 該粉末又は粒子の表面又は表面の近傍の一部又は全領域にわたって、シクロデキストリン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる1種以上のシクロデキストリン類の微粒子が均一に分散して存在すること、
を特徴とする造粒物が提供される。

【0016】

また、本発明によれば、このような造粒物の製造方法、並びにこのような造粒物に由来する圧縮錠剤も提供される。

【0017】

本発明の特徴は、

(1) 錠剤材料の基本的な構成要素が、糖類、結合剤及び必要により、崩壊剤であること、

(2) 錠剤の製造工程が従来の湿式造粒法に基づき簡便であること、

(3) 結合剤であるシクロデキストリン類は、完全に溶解した溶液状態で糖類又は糖類と崩壊剤の混合物に添加されること、

(4) 前記(3)の乾燥造粒物又はそれに崩壊剤を添加した混合物を通常の圧力で圧縮成形することによって圧縮錠剤が容易に製造できること、の4点にある。

【0018】

【発明の実施の形態】

本発明の文脈上又は本明細書で使用する「語」又は「語句」は、以下の意味をもつか、そのような概念で使用している。

【0019】

10

20

30

40

50

「水性流体」とは、水それ自体を初め、生物学的流体、殊に唾液であることを意図している。したがって、本発明に従う造粒物は、唾液と接触したとき、速崩壊性を示す圧縮錠剤を提供するのに役立つ。換言すれば、本発明によれば、口腔内速崩壊型圧縮錠剤の形成に適する造粒物が提供される。

【0020】

「粉末」又は「粒子」とは、いくつかの微結晶もしくは微粒子（一次粒子）が分子間力もしくは物理的相互作用によって集まって形成された形成物を称しており、それらの形状は球形、円筒形、板状などのいずれであってもよいが、好ましくは球形のものである。

【0021】

「表面又は表面の近傍・・・に存在する」とは、上記、粉末等の表面上にシクロデキストリン類の微粒子が付着し、もしくは表面に一部嵌入した形態にあるか、又は該表面で粉末等の成分の一部とシクロデキストリン類が相互に溶解し固化した形態にあることを意味する。

10

【0022】

「シクロデキストリン類の微粒子」とは、上述の存在する形態の説明から理解できるように、その形状が限定されるものでなく、球状、板状、フィルム断片状、又は糖類の粉末又は粒子の表面成分と相互に溶解し、最外層部分がシクロデキストリン類からなる連続相を形成した状態にあってもよい。

【0023】

本発明に従う、造粒物においては、糖類とシクロデキストリン類は、重量比で、200 : 1 ~ 5 : 1、好ましくは100 : 1 ~ 15 : 1の範囲内にある。

20

【0024】

かような造粒物を製造するのに用いられる糖類及びシクロデキストリン類は、限定されるものでないが、糖類としてマンニトールを例にとると、平均粒子径が一般的には50 ~ 100 μm の市販製品を利用でき、シクロデキストリン類として - シクロデキストリンを例にとると、平均粒子径が一般的に50 ~ 100 μm の市販製品を利用できる。したがって、マンニトールの一次粒子としては、限定されるものでないが通常50 ~ 100 μm の範囲内にあるいずれかの平均粒子径をもつものが好ましい。かような糖類に対して、シクロデキストリン類は上述のような水溶液（水中にシクロデキストリンが実質的に完全に溶解した状態にある）を噴霧塗布した結果、微粒子として存在することが予想されるので、シクロデキストリンの存在する状態が上述の球形として把握できる場合は、糖類の平均粒子径と同等もしくはそれ以下、好ましくは約 $1/10$ 以下、より好ましくは約 $1/50$ 以下の平均粒子径をもつものと理解される。

30

【0025】

本発明の口腔内速崩壊型錠剤において、適度な「硬度」とは、具体的に後述する通例の硬度試験で3 kg以上、好ましくは5 kg以上となり、通常の製造工程及び流通過程で錠剤の摩損による重量減少、欠け割れがほとんどない硬度を意味する。更に、本発明の錠剤硬度が3 kg以上であることは、PTP包装のみならず、ガラス、プラスチックなどの容器に錠剤を封入したボトル容器にも適用可能、即ち、流通過程で生じる錠剤間又は錠剤 - 容器壁間の接触に十分耐えうると考えられる。また、「速崩壊」又は「速やかに崩壊」とは、健康な成人に経口投与される際に水を服用することなく、唾液により口腔内において1分30秒以内、好ましくは1分以内、更に好ましくは40秒以内に錠剤全量が崩壊・分散する程度の崩壊性を意味する。なお、口腔内の乾いた或いは唾液の少ない人においては、口腔内を濡らす程度の水を用いることにより、ざらつきを残さずに滑らかに本錠剤を服用することが可能である。更に、本錠剤を通常の錠剤と同様に水と共にそのまま服用しても何ら差し支えない。

40

【0026】

本発明において、主賦形剤として使用する糖類とは、医薬製剤の技術分野で使用されうる糖類であって、本発明の目的に沿うものであれば、いずれの糖類であってもよい。好ましくは、単糖及び二糖並びにそれらの糖アルコールを意味する。これらの具体的なものとし

50

ては、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、乳糖及びグルコース、更に、マルトース、ソルビトース、トレハロース、ショ糖及び果糖などを挙げるができる。これら単独でも2種以上組み合わせても用いることができる。前者のマンニトール、エリスリトール、キシリトール、乳糖などが好ましいが特に、マンニトールは、適度な甘味と冷涼感があること、吸湿性が小さいこと、適度な硬度及び速やかな崩壊性が得やすいことから、嗜好性、安定性及び製造性の面で有利である。上記各公報に開示された口腔内速崩壊型錠剤において、マンニトールのような成形性の低い糖類を使用する場合、例えば、成形性の低い糖類に成形性の高い糖類を添加して造粒（国際公開WO95/20380号公報参照）、錠剤中に含まれる成形性の低い糖類の全量を粉碎した後に崩壊剤を添加して造粒（国際公開WO97/47287号公報参照）、或いは成形性の低い糖類にトウモロコシデンプンや結晶セルロースなどの賦形剤を添加して造粒（国際公開WO97/47287号公報及び特開2000-16930号公報参照）することにより、打錠工程での圧縮成形性を高める手法が記載されている。しかし、本発明においては、成形性の低い糖類に結合剤としてシクロデキストリン類が実質的に完全に溶解した溶液を噴霧塗付した造粒物とすることで、適度の硬度を維持しつつ、成形性の低い糖類を錠剤中に98重量%程度含むことができる。「実質的に完全に溶解した」とは、95%以上、好ましくは98%以上が溶解している状態を含みうるが、殊に100%溶解しているものが、特に好ましい。

10

【0027】

一般に、錠剤硬度を高めるには、水溶性結合剤として、例えば、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチンなどを水溶液の状態に賦形剤に添加して造粒するが、通常の圧縮成形過程で得られる錠剤は速やかな崩壊性を示さない。上記水溶性結合剤は、上記各公報に開示された口腔内速崩壊型錠剤において、前記湿製法、加湿法及び加温法で得られる錠剤の結合剤として用いることも可能であるが（特開平9-309821号公報、特開平8-291051号公報及び特開平11-263723号公報参照）、これらの製造方法は従来湿式造粒法で錠剤を製造する工程に加湿又は加温する工程が追加されるため煩雑である。更に、錠剤強度を高めるために上記水溶性結合剤の添加量を増加すると、水に溶解した際の粘度が大きくなり、口腔粘膜へ付着したり、ぬめり感が現れるなど服用面で劣ったものとなる。

20

【0028】

本発明に用いられる水溶性結合剤はシクロデキストリン類であり、例えば、 α -シクロデキストリン及びその誘導体、 β -シクロデキストリン及びその誘導体、 γ -シクロデキストリン及びその誘導体などを挙げるができる。水又はアルコール/水混合液中に完全に溶解すれば、これら単独でも2種以上組み合わせても用いることができる。 α 、 β 及び γ -シクロデキストリンは、それぞれ6、7及び8個のグルコース単位から構成される環状オリゴ糖であり、それらの誘導体は、グルコース単位中の水酸基の一部を他の官能基で置換したものである。水に溶解する親水性誘導体として、例えば、2,6-ジ-O-メチル- α -シクロデキストリン、2,3,6-トリ-O-メチル- α -シクロデキストリンなどのメチル化誘導体、2-ヒドロキシエチル- α -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、3-ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、2,3-ジヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリンなどのヒドロキシル化誘導体、グリコシル- α -シクロデキストリン、マルトシル- α -シクロデキストリンなどの分岐誘導体が挙げられる。また、唾液（pH6.4~7.0）に溶解するイオン化誘導体として、例えば、O-カルボキシメチル-O-エチル- α -シクロデキストリンなどのアニオン化誘導体が挙げられる。 α -及び β -シクロデキストリンは経口投与用の医薬品添加物として認可されており、特に好ましい。また、シクロデキストリン誘導体としては、工業的及び毒性的な面を考慮すると水溶性の高い2-ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリンが特に好ましい。

30

40

【0029】

シクロデキストリン類は、既に、粉末状態で他の賦形剤に添加して錠剤化することにより

50

、圧縮成形性 (Pharm. Ind. 51, 94 (1989)) 及び得られた錠剤の崩壊性 (Chem. Pharm. Bull. 32, 665 (1984)) などを改善できることが知られている。更に、シクロデキストリン発泡ポリマー (特公昭58-501470号公報参照) や二酸化炭素などの気体を吸着・含有したシクロデキストリン類 (特開昭63-132846号公報参照) は、崩壊助剤として粉末状態で錠剤中に配合されている。また、シクロデキストリン類をそれらが完全に溶解するに不十分な量の水又はアルコール/水混合液中に他の賦形剤と共に添加して膨潤させ、その後乾燥して得た粉末を錠剤形成助剤として利用している (特公第2521612号公報参照)。本発明においては、シクロデキストリン類を完全に溶解した溶液状態で成形性の低い糖類に添加又は噴霧し乾燥する。そのため、比較的少ない量でシクロデキストリン類を糖類の表面に均一に分散でき、適度な硬度と速やかな崩壊性を有する錠剤を得ることができる。また、シクロデキストリン類は前記水溶性結合剤と比較して水に溶解した際の粘度が小さく、速やかな崩壊性を示す範囲で添加量を増加する限り良好な服用性が得られる。その配合量は、錠剤中に通常0.5~10重量%、好ましくは1~5重量%程度である。なお、シクロデキストリン類は分子構造内に疎水的な空洞を有し、その空洞に薬物を取り込み包接錯体を形成することから、難水溶性薬物の溶解性改善や苦味・渋味の抑制に広く用いられている。本発明においても、薬効成分の添加量が微量で、かつ上記結合剤として用いるシクロデキストリン類の添加量が薬効成分と錯体を形成するに十分な量であれば、薬物をシクロデキストリン類の水溶液に溶解するなどして、口腔内速崩壊型錠剤に薬物の溶解性改善や苦味・渋味の抑制という機能を付与することも可能である。しかし、本発明において薬物は必ずしもシクロデキストリンの空洞に取り込まれている必要はない。

10

20

【0030】

崩壊剤としては、例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、部分化澱粉などが挙げられ、単独でも2種以上組み合わせても用いることができる。本発明において、上記崩壊剤の配合は必ずしも必要ではないが、所望する錠剤の硬度及び速崩壊性を達成する上で配合する場合は、錠剤中に通常20重量%以下、好ましくは10重量%以下、更に好ましくは5重量%以下程度である。なお、上記崩壊剤は水を吸収し膨潤するため、口腔内の乾いた或いは唾液の少ない人においては、粉っぽい異物感を感じ易く、その配合量は少ない方が好ましい。上記崩壊剤の中では、少量の添加量で良好な硬度及び崩壊性を得る上でクロスボビドンが好ましい。

30

【0031】

本発明において用いられる薬効成分は、経口で摂取できるいかなる医薬成分を含む。更に、苦味のないか少ないものが好ましいが、苦味を有するものでも使用できる。このような薬効成分として、睡眠鎮静薬には、例えば、エスタゾラム、ニトラゼパム、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。抗不安薬として、例えば、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドなどが挙げられる。向精神病薬として、例えば、リスペリドン、ピモジド、クロルプロマジンなどが挙げられる。抗パーキンソン薬として、例えば、レボドパ、塩酸アママンタジンなどが挙げられる。解熱鎮痛消炎薬として、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシンなどが挙げられる。抗ヒスタミン薬として、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ホモクロルシクリジンなどが挙げられる。血圧降下薬として、例えば、ニフェジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸デラプリルなどが挙げられる。高脂血症用薬として、例えば、クリノフィブラート、ニコモールなどが挙げられる。糖尿病用薬として、例えば、トルブタミド、グリクロピラジドなどが挙げられる。気管支拡張薬として、例えば、テオフィリン、塩酸ピルブテロールなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬として、例えば、メトカルバモール、クロルゾキサゾンなどが挙げられる。抗真菌薬として、例えば、イトラコナゾール、フルコナゾールなどが挙げられる。抗生物質として、例えば、セファレキシン、エリスロマイシンなどが挙げられる。消化性潰瘍用薬として、例えば、シメチジン、ファモチジンなどが挙げられる。消化管運動賦活薬として、例えば、シサプリド、塩酸イトプリドなどが挙げられる。アルツハイ

40

50

マー型痴呆治療薬として、例えば、ガラントミン、塩酸ドネペジルなどが挙げられる。ビタミンとして、例えば、アスコルビン酸、塩酸ピリドキシンなどが挙げられる。これらの薬効成分は、1種又は2種以上を組み合わせることができる。上記薬効成分は、糖類又は糖類と崩壊剤にシクロデキストリン類を溶解した水溶液を添加する造粒工程或いはその後の打錠用顆粒を形成する混合工程で含ませることができる。最終製品である錠剤中の薬効成分の含有量は、薬効成分の種類などによって異なるが、通常60重量%以下、好ましくは30重量%以下程度である。

【0032】

打錠用顆粒は、本発明の効果に悪影響を及ぼさない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を含むことができる。ただし、本発明では先に述べたようにシクロデキストリン類以外の水溶性結合剤は使用できない。結合剤以外の添加剤として、発泡剤には、例えば、重曹、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。酸味料として、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。人工甘味料として、例えば、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、ステビアなどが挙げられる。香料として、例えば、レモン、オレンジ、メントールなどが挙げられる。流動化剤として、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、タルクなどが挙げられる。着色剤として、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号及び食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、酸化鉄などが挙げられる。これらの添加剤は、1種又は2種以上を組み合わせることができ、糖類又は糖類と崩壊剤にシクロデキストリン類の溶液を添加する造粒工程中、或いはそこで得られた造粒物に崩壊剤を添加する混合工程中で、適宜適量添加することができる。

【0033】

次に、本発明の製造方法について詳述する。本発明の製造方法においては、まず、従来の湿式造粒法に準じ、上記主賦形剤である糖類又は糖類と必要により上記崩壊剤の混合物に、上記シクロデキストリン類を実質的に完全に溶解した水又はアルコール/水混合液を添加又は噴霧し、その後乾燥して造粒物を調製する(造粒工程)。次に、得られた造粒物に必要な応じて崩壊剤やその他の添加剤を物理混合した後、整粒して打錠用顆粒とする(混合工程)。薬効成分に関しては、その物理化学的特性に応じて造粒工程又は混合工程で添加する。本発明において薬物及び添加剤の粒子径は特に限定しないが、粒子径の小さい方が服用感に優れている。ここで用いることができる湿式造粒法は、従来から慣用されている湿式顆粒の製造法であればよく、流動層造粒、攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒など、製造方法は限定されない。また、混合工程においては、通常の物理混合に用いられる、ビニール袋、V型混合機などが使用され、製造方法は限定されない。ただし、混合回数又は混合時間は、薬効成分の均一性、圧縮成形時の打錠障害、例えば、スティッキングを防止するために配合された滑沢剤の効果などを基にして設定する。

【0034】

本発明では、結合剤である上記シクロデキストリン類を、粉末状態ではなく完全に溶解した溶液状態で添加する。この溶液状態での添加によりシクロデキストリン類を他の賦形剤粒子の表面に均一に分散することができ、従来の粉末状態での添加に比べて少量で錠剤硬度を高めることができる。ただし、圧縮成形性の低い賦形剤や薬効成分を多量に配合するときは、適度な錠剤硬度を得るためにシクロデキストリン類の添加量の増加が必要となる。この場合、例えば、シクロデキストリンのように水に対する溶解性が比較的低いものは、加温水又はアルコール/水混合液を用いることでシクロデキストリンの溶解度を高めることができ、製造時間を延長せずにシクロデキストリン類の添加量を増加することができる。

【0035】

本発明は必ずしも崩壊剤を必要としないが、添加する場合、崩壊剤が錠剤の製造及び保管条件で有する平衡水分量に近い水分を保持するように留意しなければならない。例えば、崩壊剤を含む造粒工程で乾燥し過ぎたり、或いは混合工程で水分含量の少ない崩壊剤を添加すると、製造時又は製造後の保管時に崩壊剤が空気中の水分を吸収・膨張し、錠剤硬度

10

20

30

40

50

の低下を招くことがある。従って、崩壊剤を造粒工程で添加する場合はその乾燥過程の湿度や時間を調整することにより、或いは崩壊剤を混合工程で添加する場合は予め平衡水分を含んだ崩壊剤を用いることにより、打錠用顆粒の水分調整を行なうことが好ましい。製造温度は、一般に室温（20～30 程度）でよく、特に調整する必要はないが、湿度に関しては、上記の理由から製造時又は製造後の保管時における錠剤硬度の低下を考慮し、通常、相対湿度を60%程度とすることが好ましい。

【0036】

上記で得られた打錠用顆粒を圧縮成形して錠剤を得る。この打錠工程では、一般に粉末の圧縮成形に用いられる通常の打錠機、例えば、単発打錠機或いはロータリー式打錠機を使用することができる。打錠圧は、例えば、打錠用粉末200mgを、直径（ ）8mmの杵及び単発打錠機を用いて打錠するとき、通常、200～1500kg、好ましくは500～1000kg程度に設定する。打錠時の温度は、通常室温（20～30 程度）でよく、特に調整する必要はない。本発明の口腔内速崩壊型錠剤は機械的強度が強いため、円形、楕円形、菱形、カプセル形、三角形、リング形などの所望される形状に加工することができる。このような錠剤の直径或いは長径は、通常6～15mmであり、その重量は、通常、80mgから1000mgとなるが、これに限定されるものではない。更に、錠剤硬度及び崩壊性に悪影響を及ぼさない程度に、一般に被覆製剤の製造で用いられるコーティング方法にて被覆されていてもよい。また、錠剤に分割するための割線を刻んだ分割錠の形態とすることもできる。分割錠は、その上面及び/又は下面に、錠剤を分割するための少なくとも1本の溝からなる割線が刻まれたものであり、公知の方法によって製造できる。例えば、打錠機の杵形状を分割錠用のものを用いることにより容易に刻設される。このような分割錠は半錠投与が多く望まれる高齢者医療において特に有用である。

【0037】

【発明の効果】

本発明の造粒物に由来する口腔内速崩壊型錠剤は、適度な硬度及び口腔内での速やかな崩壊性を有しているため、飲み易くかつ取り扱いが容易である。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者の長期投与の服用に適しており、更に、小児患者の予防や治療にも用いることができる。

【0038】

本発明の製造方法によれば、従来の湿式造粒法で錠剤を製造するため、打錠工程前後において加湿・加温などの特殊な工程を追加する必要はなく、更に、汎用の造粒機、乾燥機や打錠機などを用いて製造することができる。従って、本発明の製造方法は、煩雑な工程を経ることなく製造工程が簡便で量産性に優れており、製造コスト、製造時間、製造歩溜りなどの面から、従来の口腔内速崩壊型錠剤の製造方法に比較して有利である。

【0039】

【実施例】

以下、実施例、比較例及び評価試験を挙げて本発明を詳述するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0040】

評価試験は以下の方法で行った。

(1) 硬度測定

錠剤の直径方向の破壊強度を錠剤硬度計（TBH28、エルウェカ社製）にて測定した。測定は3回行われ、結果は3回の平均値を表す。

(2) 厚み測定

錠剤の厚みをマイクロメーター（SM-528、テックロック社製）にて測定した。測定は3回行われ、結果は3回の平均値を表す。

(3) 口腔内崩壊試験

健康な成人男子の口腔内に水なしで本発明の口腔内速崩壊型錠剤を含ませ、錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊・分散するまでの時間を測定した。試験は3人で行われ、結果は3人の平均値を表す。

10

20

30

40

50

(4) 水分測定

赤外線乾燥機（FG-GE05、メトラ社製）にて、打錠用顆粒3gを100で35分間加熱し、加熱前後の重量変化から水分量を求めた。測定は1回行われた。

(5) 保存試験

恒温恒湿機（CSH-220、タバイエスペック社製）にて、本発明の口腔内速崩壊型錠剤をガラス瓶に入れ、開栓状態で25 / 60%RH及び40 / 75%RH条件下に4週間保存した。保存後に各錠剤の硬度、厚み及び口腔内崩壊時間を求めた。

【0041】

以下、錠剤の例及び比較試験結果を示す。

【0042】

比較例1～5

ポビドン（ISPテクノロジー社製）、 α -シクロデキストリン（日本食品化工社製）、 β -シクロデキストリン（日本食品化工社製）、 γ -シクロデキストリン（日本食品化工社製）又は2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン（日本食品化工社製）4gに、マンニトール189g（東和化成社製）、クロスポビドン6g（BASF社製）及びステアリン酸マグネシウム1g（堺化学工業社製）を添加し、ビニール袋内で100回よく混合して打錠用顆粒を調製した。その後、単発打錠機（J4、井内盛栄堂）にて、直径（ ）8mmの隅角平型の打錠用杵を用い、錠剤重量200mg、打錠圧1000kgで打錠して比較例1～5の錠剤を得た。

【0043】

比較例1～5の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表1に示す。

【0044】

【表1】

表1

原料名	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	
	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	
マンニトール	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	
ポビドン	2.0	-	-	-	-	
α -シクロデキストリン	-	2.0	-	-	-	
β -シクロデキストリン	-	-	2.0	-	-	
γ -シクロデキストリン	-	-	-	2.0	-	
2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン	-	-	-	-	2.0	
クロスポビドン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
錠剤特性	打錠圧 (kg)	1000	1000	1000	1000	1000
	錠剤厚み (mm)	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
	錠剤硬度 (kg)	1.5	1.5	1.8	2.0	1.6
	口腔内崩壊時間 (秒)	10	10	9	8	6

【0045】

表1より、マンニトール及びクロスポビドンに、ポビドン又はシクロデキストリン類を粉末添加して得た錠剤の硬度は2kg以下となり、製造工程及び流通過程で崩れない適度な

10

20

30

40

50

硬度を有する錠剤が得られないことがわかる。

【0046】

比較例6及び実施例1～4

流動層造粒機（フローコーターミニ、フロイント産業社製）を用い、マンニトール189gを流動しながら、ポビドン（比較）、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン又は2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンの各4gを、それぞれ水146gに完全に溶解した液を噴霧して造粒した。引き続き流動層内で乾燥した顆粒を24メッシュ篩で整粒した後、クロスポビドン6g及びステアリン酸マグネシウム1gを添加し、ビニール袋内で100回よく混合して打錠用顆粒を調製した。その後、比較例1と同様に打錠して比較例6及び実施例1～4の錠剤を得た。

10

【0047】

比較例6及び実施例1～4の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表2に示す。

【0048】

【表2】

表2

原料名	比較例6	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	
	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	
マンニトール	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	
ポビドン	2.0	-	-	-	-	
α -シクロデキストリン	-	2.0	-	-	-	
β -シクロデキストリン	-	-	2.0	-	-	
γ -シクロデキストリン	-	-	-	2.0	-	
2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン	-	-	-	-	2.0	
クロスポビドン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
錠剤特性	打錠圧 (kg)	1000	1000	1000	1000	1000
	錠剤厚み (mm)	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2
	錠剤硬度 (kg)	7.7	5.4	5.5	5.5	5.9
	口腔内崩壊時間 (秒)	61	41	13	17	14

20

30

【0049】

表2より、マンニトール及びクロスポビドンに、ポビドン（比較）又はシクロデキストリン類を完全に溶解した液を噴霧して得た造粒物からなる錠剤の硬度は5kg以上、口腔内崩壊時間は90秒以内となることを示す。シクロデキストリン類の水溶液を添加した実施例1～4の錠剤は、ポビドン水溶液を添加した比較例6の錠剤に比べて口腔内崩壊時間が明らかに短く、特に、 α -シクロデキストリンを含む実施例2及び2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含む実施例4の錠剤は、15秒以内の口腔内崩壊時間となり、口腔内速崩壊型錠剤として特に優れた特性を有していることが理解できる。

40

【0050】

実施例5～9

流動層造粒機を用い、マンニトール195gを流動しながら、 α -シクロデキストリン又は2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンの各4gを、それぞれ水146gに

50

完全に溶解した液を噴霧して造粒した。引き続き流動層内で乾燥した顆粒を24メッシュ篩で整粒した後、ステアリン酸マグネシウム1gを添加し、ビニール袋内で100回よく混合して打錠用顆粒を調製した。その後、実施例2と同様に打錠して実施例5～6の錠剤を得た。これらは実施例2と同様の製造方法であるが、その成分組成中のマンニトールを、キシリトール（東和化成社製）、乳糖（DMV社製）及びグルコース（松谷化学工業社製）に変えて、それぞれ実施例7、実施例8及び実施例9の錠剤を得た。

【0051】

実施例5～9の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表3に示す。

【0052】

【表3】

表3

原料名	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	
	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	
マンニトール	97.5	97.5	-			
キシリトール	-	-	94.5	-	-	
乳糖	-	-	-	94.5	-	
グルコース	-	-	-	-	94.5	
β -シクロデキストリン	2.0	-	2.0	2.0	2.0	
2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン	-	2.0	-	-	-	
クロスポビドン	-	-	3.0	3.0	3.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
錠剤特性	打錠圧 (kg)	1000	1000	1000	1000	1000
	錠剤厚み (mm)	3.0	3.1	3.1	3.0	3.0
	錠剤硬度 (kg)	3.5	4.6	3.0	4.9	3.2
	口腔内崩壊時間 (秒)	79	86	54	11	40

【0053】

表3より、崩壊剤であるクロスポビドンを配合しない場合（実施例5～6）及びマンニトール以外の糖類を配合した場合（実施例7～9）において、錠剤硬度3kg以上、口腔内崩壊時間1分30秒以内の錠剤が得られることがわかる。

【0054】

実施例10～12

実施例2と同様の製造方法であるが、 β -シクロデキストリン2g、6g及び8gをそれぞれ水73g、219g及び292gに完全に溶解した液を噴霧して造粒し、それぞれ実施例10、実施例11及び実施例12の錠剤を得た。なお、実施例2に対する β -シクロデキストリン添加量の増減は、マンニトールの配合量を変化させて全体重量を調整した。

【0055】

実施例10～12の錠剤の評価試験結果を表4に示す。

【0056】

【表4】

10

20

30

40

表4

錠剤特性	実施例10	実施例2	実施例11	実施例12
	1重量(%)	2重量(%)	3重量(%)	4重量(%)
打錠圧 (k g)	1000	1000	1000	1000
錠剤厚み (mm)	3.1	3.1	3.0	3.0
錠剤硬度 (k g)	3.9	5.5	6.7	9.9
口腔内崩壊時間 (秒)	10	13	14	16

10

【0057】

表4より、結合剤である - シクロデキストリンの添加量が増加すると、その添加量に比例して錠剤硬度が増加すること、及び1重量%の結合剤を含む実施例10において約4kgの硬度を維持できることを示す。錠剤硬度と同時に口腔内崩壊時間も僅かに延長したが、4重量%の結合剤を含む実施例12において口腔内崩壊時間は約15秒であり、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることがわかる。

【0058】

実施例13～16

実施例2と同様の製造方法であるが、その成分組成中のクロスボビドン、クロスカルメ
 ロースナトリウム（旭化成工業社製）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業社製）、カルボキシメチル澱粉ナトリウム（松谷化学工業社製）及び部分
 化澱粉（旭化成工業社製）に変えて、それぞれ実施例13、実施例14、実施例15及び実施例16の錠剤を得た。

20

【0059】

実施例13～16の錠剤の評価試験結果を表5に示す。

【0060】

【表5】

表5

錠剤特性	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
	クロスカルメ ロースナトリ 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 チル澱粉ナト リウム	部分 α 化澱粉
打錠圧 (k g)	1000	1000	1000	1000
錠剤厚み (mm)	3.0	3.1	3.0	3.0
錠剤硬度 (k g)	5.6	6.3	3.6	5.4
口腔内崩壊時間 (秒)	37	22	39	27

30

40

【0061】

表5より、クロスボビドン以外の崩壊剤を配合した実施例13～16の錠剤でも、実施例2と同様に錠剤硬度が3kg以上で口腔内崩壊時間が40秒以内となり、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることがわかる。

【0062】

実施例17～19

実施例2と同様の製造方法であるが、造粒物にクロスボビドン2g、4g、及び8gを添加して打錠用顆粒を調製し、それぞれ実施例17、実施例18及び実施例19の錠剤を得た。なお、実施例2に対するクロスボビドン添加量の増減は、マンニトールの配合量を変

50

化させて全体重量を調整した。

【0063】

実施例17～19の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表6に示す。

【0064】

【表6】

表6

錠剤特性	実施例17	実施例18	実施例2	実施例19
	1重量(%)	2重量(%)	3重量(%)	4重量(%)
打錠圧(kg)	1000	1000	1000	1000
錠剤厚み(mm)	3.0	3.1	3.0	3.0
錠剤硬度(kg)	4.2	5.2	5.5	6.1
口腔内崩壊時間(秒)	18	14	13	9

10

【0065】

表6より、崩壊剤であるクロスボピドンの添加量が増加すると、その添加量に比例して錠剤硬度が高まり口腔内崩壊時間も短くなることがわかる。1重量%の崩壊剤を含む実施例17の錠剤の口腔内崩壊時間は、未配合の実施例5の錠剤に比べ約4分の1となり、崩壊剤の添加は口腔内速崩壊錠として優れた特性を得る上で有用であることが理解できる。

20

【0066】

実施例20～22

実施例2と同様の製造方法であるが、予め25 / 60%RH条件下に数日間保存したクロスボピドン6gを添加して打錠用顆粒を調製し、実施例20の錠剤を得た。また、マンニトール189g及びクロスボピドン6gを流動層造粒機内で流動しながら、 β -シクロデキストリン4gを水146gに完全に溶解した液を噴霧して造粒した。引き続き流動層内にて、造粒物が0.8～1.0重量%の水分量を含むように乾燥した後、顆粒を24メッシュ篩で整粒した。ステアリン酸マグネシウム1gを添加し、ビニール袋内で100回よく混合して打錠用顆粒を調製し、実施例21及び実施例22の錠剤を得た。ただし、実施例22のみ打錠圧を300kgとした。なお、実施例2、実施例20及び実施例21の打錠用顆粒中の水分量は、それぞれ0.5、1.0及び0.8重量%であった。

30

【0067】

実施例20～22の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表7に示す。

【0068】

【表7】

表7

錠剤特性	実施例2	実施例20	実施例21	実施例22
	混合工程	混合工程	造粒工程	造粒工程
	水分調整：無	水分調整：有	水分調整：有	水分調整：有
打錠圧(kg)	1000	1000	1000	300
錠剤厚み(mm)	3.1	3.0	3.0	3.3
錠剤硬度(kg)	5.5	6.1	9.2	3.3
口腔内崩壊時間(秒)	13	10	13	8

40

【0069】

表7より、崩壊剤であるクロスボピドンに関して、その添加位置の変更及び/又は水分調

50

整が、口腔内崩壊時間ではなく錠剤硬度に著しく影響することがわかる。実施例 2 と実施例 20 の場合、クロスボビドンの添加位置は同じだが、予め水分調整した実施例 20 の方がより高い硬度を示す。また、クロスボビドンの添加位置が異なる実施例 20 と実施例 21 の場合、クロスボビドンを造粒工程に添加し水分調整した実施例 21 の方がより高い硬度を示す。特に、実施例 21 の打錠用顆粒では、300 kg の低い打錠圧で錠剤硬度 3 kg 以上、口腔内崩壊時間 10 秒未満の錠剤が得られることがわかる（実施例 22）。本発明の製造方法としては、クロスボビドンを造粒工程に添加した後に乾燥過程で水分調整することが、良好な口腔内崩壊時間を維持しつつ、より高い錠剤硬度を得る上で簡便な製造方法であることが理解できる。

【0070】

10

実施例 23 ~ 24

実施例 21 で製造された錠剤を開栓状態のガラス瓶に入れ、25 / 60% RH 及び 40 / 75% RH 条件下で 4 週間保存し、それぞれ実施例 23 及び実施例 24 の錠剤を得た。

【0071】

実施例 23 ~ 24 の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表 8 に示す。

【0072】

【表 8】

表 8

錠剤特性	実施例 21	実施例 23		実施例 24	
		25°C / 60% RH		40°C / 75% RH	
	初期値	2 週	4 週	2 週	4 週
錠剤厚み (mm)	3.0	3.1	3.1	3.2	3.2
錠剤硬度 (kg)	9.2	6.8	6.5	6.4	5.6
口腔内崩壊時間 (秒)	13	12	12	12	9

20

【0073】

30

表 8 より、25 / 60% RH 及び 40 / 75% RH の両条件下にて、経時的に錠剤の硬度が低下し、口腔内崩壊時間が短くなる傾向を確認したが、4 週間保存後も口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることがわかる。

【0074】

実施例 25 ~ 29

実施例 21 と同様の製造方法であるが、マンニトール 129 g、クロスボビドン 6 g 及びアスコルビン酸（武田薬品工業社製）60 g を流動層造粒機内で流動しながら、 β -シクロデキストリン水溶液で造粒後、ステアリン酸マグネシウム 1 g を添加して打錠用顆粒を調製し、実施例 25 の錠剤を得た。次に、マンニトール 129 g 及びクロスボビドン 6 g を流動層造粒機内で流動しながら、 β -シクロデキストリン水溶液で造粒後、アスコルビン酸 60 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g を添加して打錠用顆粒を調製し、実施例 26 の錠剤を得た。またこの時、アスコルビン酸の代わりにフェナセチン（和光純薬工業社製）60 g を添加して実施例 27 の錠剤を得た。更に、マンニトール 169 g 及びクロスボビドン 6 g を流動層造粒機内で流動しながら、 β -シクロデキストリン水溶液で造粒後、ガランタミン（ヤンセン社製）20 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g を添加して打錠用顆粒を調製し、実施例 28 の錠剤を得た。またこの時、ガランタミンの代わりにニフェジピン（和光純薬工業社製）20 g を添加して実施例 29 の錠剤を得た。なお、上記実施例 25 ~ 29 は造粒工程で水分調整を行ない、得られる各打錠用顆粒の水分量を約 0.8 重量%とした。

40

【0075】

50

実施例 25 ~ 29 の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表 9 に示す。

【 0 0 7 6 】

【 表 9 】

表 9

原料名	実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	
	造粒工程	混合工程	混合工程	混合工程	混合工程	
	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	重量(%)	
マンニトール	64.5	64.5	64.5	84.5	84.5	
アスコルビン酸	30.0	30.0	-	-	-	
フェナセチン	-	-	30.0	-	-	
ガラントミン	-	-	-	10.0	-	
ニフェジピン	-	-	-	-	10.0	
β -シクロデキストリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
クロスボビドン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
錠剤特性	打錠圧 (k g)	1000	1000	1000	1000	1000
	錠剤厚み (mm)	3.0	3.0	3.2	3.1	3.1
	錠剤硬度 (k g)	4.1	3.7	3.6	6.9	7.5
	口腔内崩壊時間 (秒)	28	25	18	18	15

10

20

【 0 0 7 7 】

表 9 より、圧縮成形性の低い水溶性薬効成分であるアスコルビン酸を、造粒工程又は混合工程中に 30 重量% 添加した実施例 25 及び実施例 26 は、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有しており、薬効成分の添加方法の違いが錠剤特性に影響しないことがわかる。更に、圧縮成形性の低い難水溶性薬効成分であるフェナセチンを混合工程中に 30 重量% 添加した実施例 27 は、実施例 26 と同程度の錠剤特性を有しており、薬効成分の配合量が 30 重量% 程度であれば、薬効成分の水への溶解性の違いが錠剤特性に顕著に影響しないことがわかる。また、他の薬効成分として水溶性のガラントミン及び難水溶性のニフェジピンを、それぞれ混合工程中に 10 重量% 添加した実施例 28 及び実施例 29 の錠剤においても、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることが理解できる。

30

【 0 0 7 8 】

比較例 7

特許第 2521612 号公報の記載に従って、 β -シクロデキストリン 4 g を水 14.6 g に懸濁したものをマンニトール 189 g に噴霧した後、乾燥し、次いで、比較例 1 及び実施例 2 と同様に打錠した。

40

【 0 0 7 9 】

比較例 1、比較例 7 及び実施例 2 の錠剤の評価試験結果を表 10 に示す。

【 0 0 8 0 】

【 表 10 】

表10

錠剤特性	粉末(比較例1)	比較例7	完全溶解(実施例2)
錠剤厚み (mm)	3.1	3.1	3.1
錠剤硬度 (kg)	1.5	2.9	5.5
口腔内崩壊時間 (秒)	10	8	13

【0081】

表10から、比較例7の錠剤は、錠剤硬度が本発明に従う錠剤に比し、明らかに低い値を示すことがわかる。

フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 邦雄
静岡県駿東郡長泉町納米里174番地13号

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特開平05-339171(JP,A)
特開昭62-255425(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/20

A61K 9/14

A61K 47/10

A61K 47/26

A61K 47/40