

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-114069

(P2009-114069A)

(43) 公開日 平成21年5月28日(2009.5.28)

(51) Int.Cl.
A61K 9/20 (2006.01)F1
A61K 9/20テーマコード(参考)
4C076

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2007-285113 (P2007-285113)
(22) 出願日 平成19年11月1日(2007.11.1)(71) 出願人 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
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一
(72) 発明者 北村 雅弘
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 中川 知哉
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 鈴木 俊之
大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井
製薬株式会社内
Fターム(参考) 4C076 AA37 BB01 DD41 DD48T DD67
EE31 FF33 FF70 GG12 GG14

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠

(57) 【要約】

【課題】製造工程や輸送時に割れや欠けの極めて少ない錠剤硬度を有し、且つ優れた口腔内崩壊錠を提供すること。また、非常に簡単な製造方法によって、低コストで口腔内崩壊錠を提供すること。

【解決手段】100mg/mL以上の水溶解度を有する主剤を含有する口腔内崩壊錠。

また少なくとも100mg/mL以上の水溶解度を有する主剤および賦形剤の混合物を打錠した後、単に保管すること、特に室温程度に保管することによる口腔内崩壊錠の製造方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

100 mg / mL 以上の水溶解度を有する主剤を含有し、かつ結合剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠。

【請求項 2】

崩壊剤を実質的に含まない請求項 1 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 3】

少なくとも 100 mg / mL 以上の水溶解度を有する主剤を含有し、かつ結合剤を実質的に含有しない混合物を打錠した後、保管することを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法。

10

【請求項 4】

該保管が 3 日以上である、請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

該保管温度が室温である請求項 3 または 4 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、錠剤形成後、該錠剤を単に保管することによって硬度が著しく上昇し、崩壊性は維持される口腔内崩壊錠およびその製造方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

近年、高齢化社会の到来や患者のコンプライアンス向上のため、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠の意義が重要視されるようになってきた。従来、口腔内崩壊錠としては、ゼラチン等の担体物質を用いて容器中で凍結乾燥することにより成型されたもの、湿った粉体もしくは造粒物を湿式打錠したもの等が知られているが、かかる錠剤は輸送の際に錠剤の割れ、欠けが発生することもしばしばであり、十分な硬度を有するとは言い難く、また製造方法も煩雑である。これらの欠点を解消するために種々の検討がなされており、例えば、以下のような技術が文献上提案されている。

【0003】

特許文献 1 には、薬物および湿潤物質を混合し、打錠前または後に加湿し、その後乾燥させることにより製造される口腔内崩壊錠が開示されている。

30

また、特許文献 2 には、低圧力で打錠し、その後、吸湿および乾燥させることにより製造される速溶解性錠剤が開示されている。

これらの文献には、打錠前後に加湿・乾燥させることにより錠剤硬度が上昇することは記載されているが、依然として製造工程数が多く、煩雑であった。

【0004】

また、簡易な製造方法で製造される錠剤も種々の検討がなされており、例えば、以下のような文献が挙げられる。しかしながら、これらの技術は口腔内崩壊錠に適用できるものではない。

40

【0005】

特許文献 3 には、活性物質および少なくとも 1 種類のシクロデキストリンを含有する経口投与用医薬剤が開示されている。しかしながら、錠剤硬度に対する検討は全くなされていない。

【0006】

特許文献 4 には、コーティング錠を相対湿度 30 ~ 95 % の範囲の空气中に放置し、吸湿させて錠剤硬度を低下させることにより、服用時の錠剤の分割性を向上させることを特徴とするコーティング錠剤の製造方法が開示されている。この方法は、製造時およびまたは保管時の吸湿に起因する錠剤の割れおよび欠けという口腔内崩壊錠の欠点をむしろ増強することが当然に予測されるため、口腔内崩壊錠に応用可能であるとは考えにくい。

50

【 0 0 0 7 】

特許文献5には、セチリジン、甘味料、賦形剤を含む、味の良い咀嚼可能な錠剤が開示されている。その唯一の実施例に記載された錠剤は、崩壊剤や結合剤を含有せず、直打法により製造されるため、従来法に比べて若干簡略化された製造方法ではあるものの、活性層とブラシーボ層をそれぞれ別個に調製後、二層錠剤プレスという特殊な機械で圧縮すると記載されているため、医薬品製造用の通常の設備を用いて簡便に製造しうるとは到底言い難い。また、本文献中には錠剤の硬度については何ら記載がない。

【 0 0 0 8 】

したがって、従来技術では、高硬度を有し、かつ製造方法が簡易である口腔内崩壊錠は知られていなかった。

さらに、従来口腔内崩壊錠は、製造直後は良好な錠剤硬度を有していても、保管時に吸湿して硬度が低下してしまい、PTP包装から錠剤を取り出す際に割れや欠けが生じるという問題も発生しがちであった。

【 0 0 0 9 】

【特許文献1】特開平9 - 48726号公報

【特許文献2】特開平8 - 291051号公報

【特許文献3】特表2002 - 508773号公報

【特許文献4】特開平10 - 57449号公報

【特許文献5】特表2005 - 526104号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

本発明は、簡易な工程により製造可能で、良好な錠剤硬度を有する、高水溶性主剤含有口腔内崩壊錠を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、驚くべきことに、100mg/mL以上の水溶解度を有する主剤、および水溶性の賦形剤を含有する口腔内崩壊錠が、錠剤調製後、単に保存することによって錠剤の硬度が上昇し、しかもその硬度上昇が飽和に達した後は、高硬度状態を維持しうることを見出して本願発明を完成するに至った。

【 0 0 1 2 】

すなわち、本発明の特徴は以下のとおりである。

〔1〕100mg/mL以上の水溶解度を有する主剤を含有し、かつ結合剤を実質的に含有しない、口腔内崩壊錠。

〔2〕崩壊剤を実質的に含まない〔1〕に記載の口腔内崩壊錠。

〔3〕少なくとも100mg/mL以上の水溶解度を有する主剤を含有し、かつ結合剤を実質的に含有しない混合物を打錠した後、保管することを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法。

〔4〕該保管が3日以上である、〔3〕に記載の製造方法。

〔5〕該保管温度が室温である〔3〕または〔4〕に記載の製造方法。

【発明の効果】

【 0 0 1 3 】

本発明によれば、実用上十分な錠剤硬度を有し、製造工程中や輸送時の割れや欠けの極めて少ない、優れた高水溶性主剤含有口腔内崩壊錠が提供される。なおかつ、本発明の口腔内崩壊錠は、非常に簡単な製造方法によって製造することができるため、低コストで製造が可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 4 】

(口腔内崩壊錠の構成成分)

本発明で使用される「100 mg/mL以上の水溶解度を有する主剤」における水溶解度は、20 の水に対する溶解度であり、第十五改正日本薬局方にしたがって測定され、該局方において、極めて溶けやすいと記載されている溶解度1000 mg/mL以上、および溶けやすいと記載されている溶解度100～1000 mg/mLのものが主剤として好適である。

主剤は、上記溶解度を有するものであれば良く、例えば薬効成分および食品成分を含む。例えば、抗アレルギー薬（トシル酸プラタスト、塩酸セチリジン、塩酸エピナスチンなど）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジンなど）、胃腸機能調整薬（塩酸イトプリド、ナパジシル酸アクラトニウム）、消化性潰瘍治療薬（硫酸アトロピン、塩酸ラニチジンなど）、向精神薬（塩酸ミルナシبران、塩酸ヒドロキシジンなど）糖尿病治療薬（塩酸ブホルミン、アカルボースなど）、降圧薬（塩酸ベタキソロール、リシノプリル、メトプロロール酒石酸塩など）、ビタミン剤（塩酸ジセチアミン、塩酸ピリドキシンなど）、などが挙げられる。これらは、上記溶解度を有すれば、薬学上許容し得る塩としても使用可能である。

【0015】

本発明において、賦形剤は特に限定されないが、口当たりなどを考慮すると水溶性もしくは水親和性のものが好ましい。

例えば、乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、シクロデキストリン、トウモロコシデンプン、蔗糖、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウムなどを適宜組み合わせ使用することができる。

【0016】

本発明において、崩壊剤を本発明の効果を損なわない範囲で添加することは可能であるが、多量に添加すると錠剤硬度の低下などの問題が生じるため、好ましくは本発明の口腔内崩壊錠は崩壊剤を含まない。

崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、クロスポビドン、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、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、部分 化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチなどが挙げられる。

【0017】

本発明の口腔内崩壊錠においては、結合剤を実質的に含有せず、より好ましくは全く含有しない。

【0018】

本発明の口腔内崩壊錠は、主剤、賦形剤以外に、医薬品や食品の製造に一般的に用いられている甘味剤、矯味剤、流動化剤、滑沢剤、香料、着色料などをさらに含有してもよい。

甘味剤の例としては、例えば、マンニトール、デンプン糖、還元麦芽糖水あめ、ソルビット、砂糖、果糖、乳糖、蜂蜜、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、サッカリン、甘草およびその抽出物、グリチルリチン酸、甘茶、アスパルテム、ステビア、ソーマチン、アセスルファムK、クエン酸ナトリウム、スクラロースなどが挙げられる。

矯味剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、DL-リンゴ酸、グリシン、DL-アラニンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、カオリン、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、タルクなどが挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、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、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

香料としては、ストロベリー、レモン、レモンライム、オレンジ、1-メントール、ハッカ油などが挙げられる。

着色料としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用タール色素、天然色素などが挙げ

10

20

30

40

50

られる。

【0019】

本発明の口腔内崩壊錠としては、100mg/mL以上の水溶解度を有する主剤もしくは成分を含有しているものであればいかなる用途の口腔内崩壊剤としてもよく、例えば、医薬品、食品（菓子類、機能性食品、健康食品など）が挙げられる。

【0020】

（口腔内崩壊錠の製造方法）

本発明において、口腔内崩壊錠は前記の構成成分を用いて、常套の方法で製造することができる。例えば、口腔内崩壊錠の構成成分の粉末混合物をそのまま、もしくは必要に応じて造粒、整粒などの工程を経て常法により打錠することによって製造される。打錠機としては、医薬品の製造に使用しうるものであれば特に制限はなく、例えばロータリー式打錠機や単発打錠機などが使用される。

10

【0021】

（保管中における変化）

以上の如く製造された錠剤は、室温で保管することによって、製造直後の崩壊特性を維持したまま、錠剤硬度のみを著しく上昇させることができる。保管の条件は、室温が良いが、より具体的には1~30、好ましくは15~25である。錠剤硬度の上昇は、打錠直後から始まり、主剤により異なるが、通常3日~2週間ほどでほぼ一定になるため、錠剤の保管期間は3日以上であることが好ましい。もっとも、硬度上昇が飽和に達した後はその錠剤硬度が維持されるため、錠剤の保管期間をさらに延長しても問題ない。

20

保存に用いる容器は特に限定されず、医薬品の製造に用い得るものであれば使用可能である。

また、当該錠剤硬度上昇には、相対湿度0~60%程度の範囲では、環境湿度条件との間に相関関係は認められない。本発明の口腔内崩壊錠は、環境湿度0%であっても、錠剤硬度上昇を生じる。

かくして得られた口腔内崩壊錠は、たとえ崩壊性を良くするために500kg程度もしくはそれ以下の低圧で成型し、打錠直後の錠剤硬度を低く調製した場合であっても、錠径10mm、錠厚5~6mmの錠剤で3~10kg程度と、実用上十分な錠剤硬度を有しており、割れおよび欠けはほとんど発生しない。なおかつ、本発明の口腔内崩壊錠は良好な崩壊特性を示す。

30

【実施例】

【0022】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0023】

実施例1

塩酸セチリジン10重量部、乳酸358.8重量部、クエン酸ナトリウム5重量部、アスパルテーム4重量部、アセスルファムK（サネット（登録商標））4重量部を混合粉碎した後、それらをソーマチンの5%水溶液で混練し（ソーマチンの固形分は0.6重量部）、乾燥、整粒した。整粒物に結晶セルロース12重量部、香料1.6重量部、ステアリン酸マグネシウム4重量部を加えて混合し、打錠用組成物を得た。この組成物を単発打錠機（型式：No.2B 株式会社菊水製作所）を用い、打錠圧100kg、300kg、500kgにて打錠し、直径10mm、重量400mgの錠剤を調製した。得られた錠剤の錠厚は、打錠圧100kgで5.9mm、300kgで5.6mm、500kgでは5.4mmであった。これらの錠剤をそれぞれ25~50%RH下でシャーレに入れて静置し、錠剤硬度の推移を観察した。なお、錠剤硬度はシュロイニゲル錠剤硬度計（MODEL6D）を用いて測定した。結果を図1に示す。得られた錠剤の48時間保管後の硬度および口腔内崩壊時間は、打錠圧100kgの時に硬度2.4kg、口腔内崩壊時間9秒であり、打錠圧300kgの時に硬度3.6kg、口腔内崩壊時間20秒であり、打錠圧500kgの時に硬度9.1kg、口腔内崩壊時間35秒であった。

40

50

以上の結果より、いずれの錠剤も錠剤硬度が保管時間の経過と共に上昇し、48時間後には製造直後の約2倍にも達していること、それに対して口腔内崩壊時間は、最も硬度の高い錠剤でも35秒と良好であることが判明した。

【0024】

実施例2

塩酸セチリジン10重量部、乳糖353.4重量部、クエン酸ナトリウム10重量部、アスパルテーム4重量部、アセスルファムK(サネット(登録商標))4重量部を混合粉砕した後、それらをソーマチンの5%水溶液で混練し(ソーマチンの固形分は1重量部)、乾燥、整粒した。この整粒物に結晶セルロース12重量部、香料1.6重量部、ステアリン酸マグネシウム4重量部を加えて混合して打錠用組成物を得、これを単発打錠機(型式:No.2B 株式会社菊水製作所)にて600kgで打錠し、直径10mm、錠厚5.3mm、重量400mgの錠剤を得た。得られた錠剤を25~50%RH下でシャーレに入れて静置し、錠剤硬度および第十五改正日本薬局方崩壊試験法による錠剤の崩壊時間の推移を確認した。錠剤硬度に関する結果を図2に、崩壊時間に関する結果を図3に示す。製造直後の錠剤硬度は4.2kgだったが、72時間後には8.9kgまで錠剤硬度が上昇した。それに対して、第十五改正日本薬局方崩壊試験法による錠剤の崩壊時間は、全保管時間を通じて2.5~2.8分とほぼ一定であった。

10

以上の結果より、保管時間の経過に伴って錠剤硬度は上昇するが、第十五改正日本薬局方崩壊試験法による錠剤の崩壊時間に変化は見られず、錠剤の崩壊特性は製造直後のまま変化していないことが判明した。

20

【0025】

実施例3

塩酸セチリジン5重量部、乳糖177.2重量部、クエン酸ナトリウム5重量部、スクラロース1.5重量部、アセスルファムK(サネット(登録商標))2重量部を混合粉砕した後、それらをソーマチンの5%水溶液で混練し(ソーマチンの固形分は0.5重量部)、乾燥、整粒した。整粒物に結晶セルロース6重量部、香料0.8重量部、ステアリン酸マグネシウム2重量部を加えて混合し、打錠用組成物を得た。これをロータリー式打錠機(型式:VIRGO-512 株式会社菊水製作所)にて500kgで打錠し、直径8mm、錠厚4.0mm、重量200mgの錠剤を得た。得られた錠剤を25~50%RH下でシャーレに入れて静置し、錠剤硬度の推移を確認した。結果を図4に示す。

30

この錠剤は、保管時間の経過と共に錠剤硬度が上昇し、1~2週間で定常状態に達した。30日間保管後の錠剤は硬度5.2kg、口腔内崩壊時間30秒であった。

【0026】

実施例4

塩酸セチリジン10重量部、乳糖380重量部、ステアリン酸マグネシウム10重量部を加えて混合し、打錠用の粉末を得た。この粉末を単発打錠機(型式:No.2B 株式会社菊水製作所)にて500kgで直接打錠し、直径10mm、錠厚5.4mm、重量400mgの錠剤を得、これを25~50%RH下でシャーレに入れて静置し、錠剤硬度の推移を観察した。結果を図5に示す。この直打法により製した錠剤についても、造粒工程を経て製造された前記実施例1~3の錠剤と同じく、硬度上昇現象が認められた。保管開始より7日後の錠剤硬度は4.7kgであった。

40

以上より、打錠用組成物の製造法は本発明の錠剤硬度上昇現象に影響しないことが判明した。

【0027】

実施例5

各種主剤10重量部、乳糖380重量部を混合後、精製水を加えて乳鉢で混練し、乾燥、篩22号で整粒した。整粒物に、ステアリン酸マグネシウム10重量部を加えて混合し、打錠用組成物を得た。これを単発打錠機(型式:No.2B 株式会社菊水製作所)にて打錠し、直径10mm、重量400mgの錠剤を得た。得られた錠剤を25~50%RH下でシャーレに入れて静置し、錠剤硬度の推移を観察した。

50

結果を以下の表 1 に示す。

【 0 0 2 8 】

【表 1】

主剤名	溶解度(20 ±5℃)	錠剤硬度(kg)				打錠圧 (kg)	硬度 上昇
		0日	1日	2日	7日		
プラセボ (主剤なし)	—	2.7	3.0	2.8	2.8	700	なし
塩酸セチリジン	1000mg/ml 以上	2.9	5.9	7.0	8.1	400	あり
塩酸イトプリド	1000mg/ml 以上	4.7	7.3	7.5	7.5	400	あり
塩酸ミルナシプ ラン	100～ 1000mg/ml	3.3	7.7	8.0	7.7	500	あり
塩酸エピナスチ ン	100～ 1000mg/ml	3.7	4.6	5.2	5.3	500	あり
塩酸イミダプリ ル	33～ 100mg/ml	2.4	2.9	2.9	2.9	600	なし
フルバスタチン ナトリウム	33～ 100mg/ml	3.4	3.1	3.2	3.3	400	なし
レボフロキサシ ン	10～ 33mg/ml	2.8	2.8	2.8	2.7	500	なし
ベシル酸 アムロジピン	1～ 10mg/ml	2.8	2.9	2.9	2.9	700	なし
ファモチジン	0.1～ 1mg/ml	3.0	3.0	3.1	3.0	600	なし
エトドラク	0.1mg/ml 以下	2.5	2.8	2.5	2.9	600	なし

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

以上より、溶解度が100mg/mL以上の主剤で、硬度上昇現象が認められた。溶解度の低い主剤では、硬度上昇現象は認められなかった。主剤なしのプラセボ処方では、硬度上昇現象は認められなかった。

【 0 0 3 0 】

比較例 1

乳糖363重量部、クエン酸ナトリウム10重量部、スクラロース0.2重量部、アセスルファムK(サネット(登録商標))1.6重量部を混合粉碎した後、それらを精製水で混練し、乾燥、整粒した。この整粒物に結晶セルロース20重量部、香料1.2重量部、ステアリン酸マグネシウム4重量部を加えて混合し、打錠用組成物を得た。これを単発打錠機(型式:No.2B 株式会社菊水製作所)にて打錠し、直径10mm、錠厚5.4mm、重量400mgの錠剤を得、この錠剤を25～50%RH下でシャーレに入れて静置して錠剤硬度の推移を観察した。結果を図6に示す。主剤を用いないプラセボ錠では

顕著な硬度上昇は見られなかった。

【0031】

試験例1

塩酸セチリジン10.0重量部、乳糖354.4重量部、クエン酸ナトリウム10.0重量部、スクラロース3重量部を高速攪拌造粒機（深江パウテック社）に投入して混合粉碎した後、それらをソーマチンの5%水溶液で混練し（ソーマチンの固形分は1.0重量部）、乾燥、整粒した。整粒物に結晶セルロース12.0重量部、アセスルファムK（サネット（登録商標））4.0重量部、香料1.6重量部、ステアリン酸マグネシウム4重量部を加えて混合し、打錠用組成物を得た。これを単発打錠機（型式：No.2B 株式会社菊水製作所）にて500kgで打錠し、直径10mm、錠厚5.4mm、重量400mgの錠剤を得た。得られた錠剤を25、0、20、50%RH下でシャーレに入れて静置し、それぞれについて錠剤硬度の推移を確認した。

10

結果を以下の表2に示す。

【0032】

【表2】

保管環境	0hr	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	72hr
25℃、0%RH	2.4	4.4	3.9	4.3	4.2	4.1	4.2	4.7
25℃、20%RH	2.4	4.1	5.3	5.0	4.9	4.3	4.3	4.2
25℃、50%RH	2.4	2.6	3.4	3.5	3.6	3.8	4.1	5.4

20

【0033】

以上の結果より、保管時の湿度に関わらず、低湿度環境下ですら錠剤の硬度が上昇していることから、本発明の錠剤硬度上昇現象が、従来知られていた加湿・乾燥操作による硬度上昇法とは全く別のメカニズムに基づくものであることは明らかである。

【産業上の利用可能性】

【0034】

本発明によれば、実用上十分な錠剤硬度を有するため製造工程中や輸送時の割れや欠けが極めて少ない、優れた口腔内崩壊錠が提供される。かつ、本発明の口腔内崩壊錠は、非常に簡単な製造方法によって製造することができるため、低コストで製造が可能である。

30

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】図1は、実施例1における錠剤硬度の推移を示したグラフである。

【図2】図2は、実施例2における錠剤硬度の推移を示したグラフである。

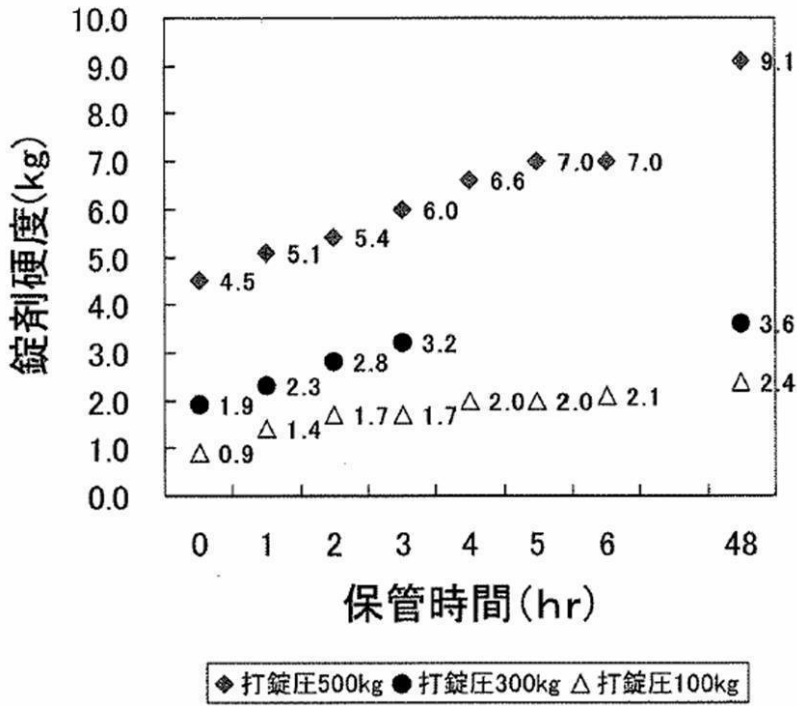
【図3】図3は、実施例2における崩壊時間の推移を示したグラフである。

【図4】図4は、実施例3における錠剤硬度の推移を示したグラフである。

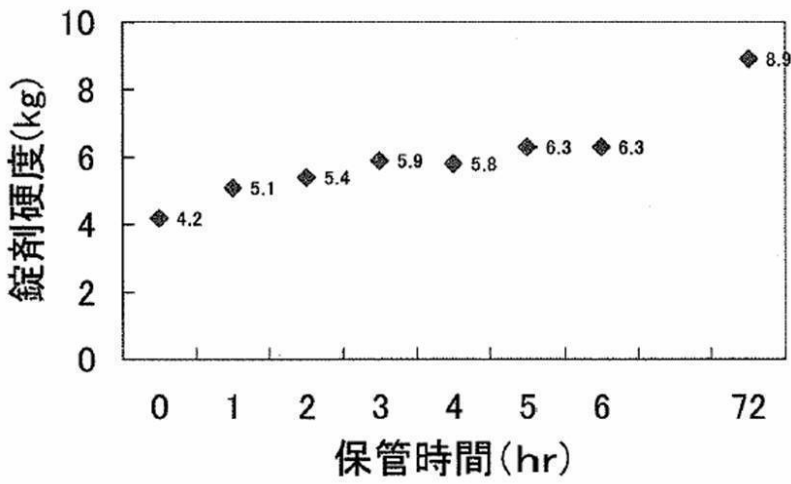
【図5】図5は、実施例4における錠剤硬度の推移を示したグラフである。

【図6】図6は、比較例1における錠剤硬度の推移を示したグラフである。

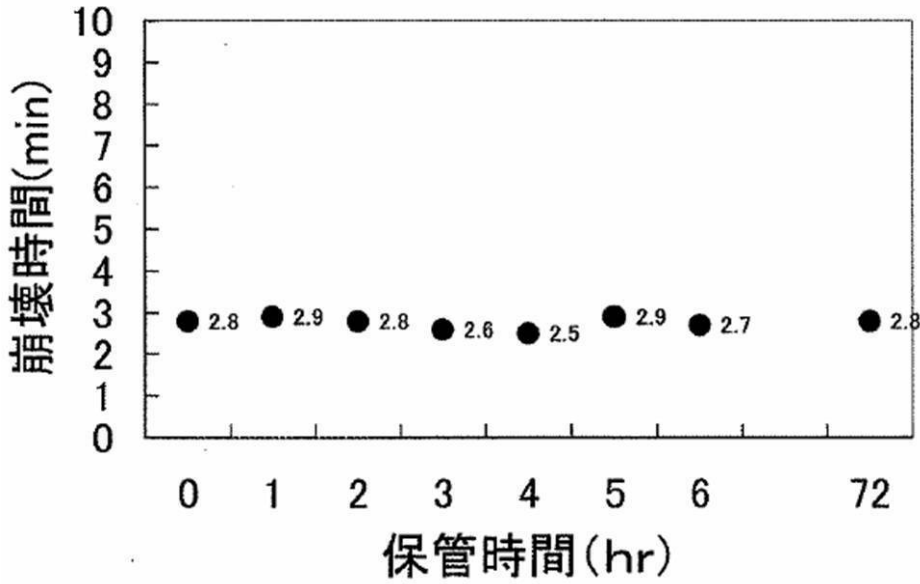
【 図 1 】



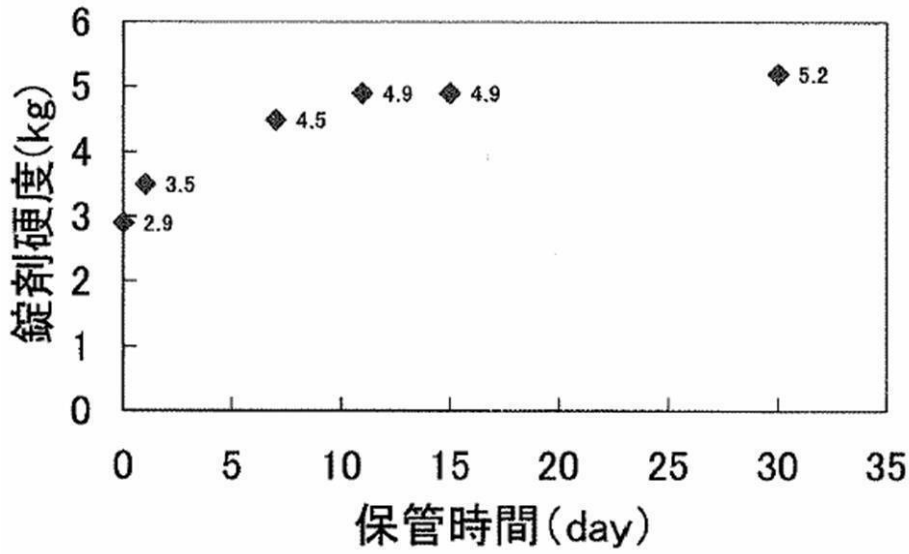
【 図 2 】



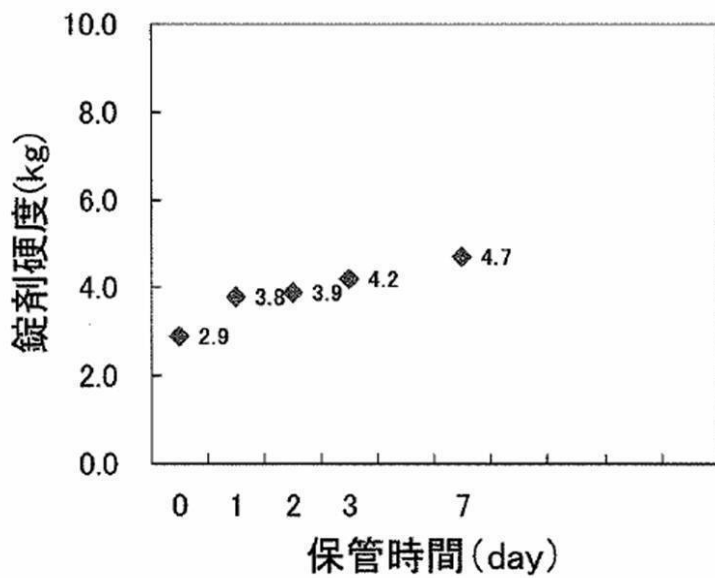
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】

