

(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2005-232260
(P2005-232260A)

(43) 公開日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
CO8J 9/35	CO8J 9/35 CEP	4CO76
A61K 9/16	A61K 9/16	4FO70
A61K 47/38	A61K 47/38	4FO74
CO8J 3/12	CO8J 3/12 IO1	
// CO8L 1:08	CO8L 1:08	
審査請求 未請求 請求項の数 2 OL (全 19 頁)		

(21) 出願番号 特願2004-41173 (P2004-41173)
(22) 出願日 平成16年2月18日 (2004.2.18)

(71) 出願人 303046314
旭化成ケミカルズ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
(72) 発明者 山崎 有亮
宮崎県延岡市旭町2丁目1番3号 旭化成
ケミカルズ株式会社内
(72) 発明者 大生 和博
宮崎県延岡市旭町2丁目1番3号 旭化成
ケミカルズ株式会社内
(72) 発明者 伊吹 一郎
宮崎県延岡市旭町2丁目1番3号 旭化成
ケミカルズ株式会社内
Fターム(参考) 4C076 AA32 DD29A EE31A FF04 FF06

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セルロース無機化合物多孔質複合粒子

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、賦形剤として、各種活性成分を含む成型体の製造において、優れた成形性、流動性、崩壊性を示し、特に成形性、流動性、崩壊性の乏しい医薬品成型体製造において、活性成分との混合均一性に優れ、重量ばらつきが少なく、含量均一性に優れ、十分な硬度を有し、打錠障害が少なく、摩損度が低く、崩壊性が優れた成型体を簡便な工程で実現することを可能とする、成形性、流動性、崩壊性を高度に最適化したセルロース無機化合物多孔質複合粒子を提供することを目的とする。

【解決手段】 水分散状態で10～100μm留分のL/Dが2.0以上であるセルロース分散粒子と、水不溶性の無機化合物粒子との凝集体であって、粒子内細孔容積が0.260cm³/g以上であることを特徴とするセルロース無機化合物多孔質複合粒子。

【選択図】 選択図なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水分散状態で $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 留分の L/D が 2.0 以上であるセルロース分散粒子と、水不溶性の無機化合物粒子との凝集体であって、粒子内細孔容積が $0.260 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 以上であることを特徴とするセルロース無機化合物多孔質複合粒子。

【請求項 2】

1 種以上の活性成分と請求項 1 に記載のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を含むことを特徴とする成型体組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、成形性、崩壊性、流動性の優れ、医薬品用途に適したセルロース無機化合物多孔質複合粒子、その複合粒子と 1 種以上の活性成分を含む成型体組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、医薬、食品、その他化学工業分野等において、セルロース粉末を賦形剤として用いることにより、活性成分を含有する成型体を調製することは、広く行われている。

このとき、用いられる、セルロース粉末としては、結晶セルロース、粉末セルロース、セルロース無機化合物多孔質複合粒子が知られており、たとえば、結晶セルロースとしては以下にあげる例がある。

20

【0003】

特許文献 1 には、成形性と崩壊性が良いセルロース粉末として、平均重合度が $150 \sim 375$ 、見かけ比容積が $1.84 \sim 8.92 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、粒度が $300 \mu\text{m}$ 以下のセルロース粉末が記載されている。

特許文献 2 には、流動性、崩壊性が良いセルロース粉末として、平均重合度が $60 \sim 375$ 、見かけ比容積が $1.6 \sim 3.1 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、見かけタッピング比容積が $1.4 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 以上で、安息角が $35 \sim 42^\circ$ 、 200 メッシュ以上の成分が $2 \sim 80$ 重量%である微結晶セルロース凝集体が記載されている。

特許文献 3 には、成形性の良いセルロース粉末として、平均粒径が大きくとも $30 \mu\text{m}$ であり、かつ比表面積が $1.3 \text{ m}^2 / \text{g}$ である - 1, 4 - グルカン粉末が記載されている。

30

特許文献 4 には、成形性と崩壊性が良いセルロース粉末として、セルロース質物質を加水分解して得られる平均重合度 $100 \sim 375$ 、酢酸保持率が 280% 以上で、川北式 ($P \cdot V_0 / (V_0 - V) = 1 / a \cdot b + P / a$) の a 値が $0.85 \sim 0.90$ 、 b 値が $0.05 \sim 0.10$ であり、見かけ比容積が $4.0 \sim 6.0 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、実質的に $355 \mu\text{m}$ 以上の粒子がなく、平均粒子径が $30 \sim 120 \mu\text{m}$ であるセルロース粉末についての記載がある。

【0004】

特許文献 5 には、成形性と流動性と崩壊性が良いセルロース粉末として、平均重合度が $100 \sim 375$ 、 $75 \mu\text{m}$ の篩を通過し $38 \mu\text{m}$ 篩上に残留する粒子が全重量の 70% 以上で、かつ、粒子の長径短径比の平均値が 2.0 以上であることを特徴とする結晶セルロースが記載されている。

40

特許文献 6 には、成形性と崩壊性、流動性が良いセルロース粉末として、平均重合度が $150 \sim 450$ 、 $75 \mu\text{m}$ 以下の粒子の平均 L/D (長径/短径比) が $2.0 \sim 4.5$ 、平均粒子径が $20 \sim 250 \mu\text{m}$ 、見かけ比容積が $4.0 \sim 7.0 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、安息角が 54° 以下であり、比表面積が $0.5 \sim 4 \text{ m}^2 / \text{g}$ であるセルロース粉末の記載がある。

これらの公報に記載されるセルロース粉末は、セルロース単独で凝集体を形成させたもので、セルロースと無機化合物とを複合化させた複合粒子ではないので本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子とは粒子構造の点で全く異なる。

【0005】

50

結晶セルロース無機化合物複合粒子としては以下にあげる例がある。

特許文献7には、低コストの医薬品賦形剤として、加水分解を経た未乾燥の微結晶セルロース粒子と粒子サイズが $30\mu\text{m}$ より小さい炭酸カルシウムとを共処理した微粒子であり、それぞれの成分を重量比で $75:25\sim35:65$ 含む、 $250\mu\text{m}$ 以上の留分がなく、平均粒子径が $20\sim150\mu\text{m}$ であり、嵩密度が $0.35\sim0.45\text{g}/\text{cm}^3$ （見掛け比容積で、 $2.22\sim2.86\text{cm}^3/\text{g}$ に相当）のセルロース炭酸カルシウム複合粒子が記載されている。該公報の目的は、微結晶性セルロースと炭酸カルシウムを組み合わせることにより、低コストの賦形剤を提供することであり、本発明のように、セルロースと無機化合物とを複合化させることにより、粒子内細孔容積を高め、成形性、崩壊性、流動性の優れた粒子を得るものとは、目的が根本的に異なる。

10

【0006】

特許文献8には、圧縮性を改良した医薬品賦形剤として、共処理した微結晶性セルロースと重量比で約 $0.1\sim20\%$ の二酸化ケイ素との微粒子アグロメレートからなり、微結晶性セルロースと二酸化ケイ素がお互いに会合しており、該アグロメレートの該二酸化ケイ素部分が約 $1\text{nm}\sim100\mu\text{m}$ 平均一次粒子径を有する二酸化ケイ素に由来する賦形剤組成物が記載されている。該賦形剤粒子は意図的に形成させた粒子内細孔を持たず、本発明のセルロース無機化合物複合体とは、粒子構造の点で全く異なる。該公報は、圧縮時の充填性を高めることを狙ったものであり、結晶セルロースの表面を覆いつくさない程度の配合量において圧縮成型性を改善したものである。従って、本発明の如く無機化合物と複合化させることにより、粒子内細孔容積を大きくし、粒子自身の塑性変形性を高めるものとは発想が根本的に異なる。また、粒子内細孔容積が $0.260\text{cm}^3/\text{g}$ 未満であり、意図的に形成させた細孔を持たないので、粒子内へ水が浸透し難く、崩壊性が不十分であった。

20

【0007】

このように、従来、セルロース無機化合物複合粒子において、セルロースと無機化合物との複合粒子に関して、その粒子内細孔容積を高め、粒子自身の塑性変形性を高めることにより、圧縮成型性を向上させることは知られていなかった。本発明は、セルロースと無機化合物との複合体において、粒子内細孔容積を高め、粒子自身の塑性変形性を高めることにより、成形性、流動性、崩壊性を高度に最適化された多孔質複合粒子を得るものであり、特に低成形性の薬物を高含量含む処方においても効果が得られるものである。

30

【特許文献1】特公昭40-26274号公報

【特許文献2】特公昭53-127553号公報

【特許文献3】特開平2-84401号公報

【特許文献4】特開平6-316535号公報

【特許文献5】特開平11-152233号公報

【特許文献6】WO02/02643号パンフレット

【特許文献7】USP4744987号公報

【特許文献8】特表平10-500426号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0008】

本発明は、賦形剤として、各種活性成分を含む成型体の製造において、優れた成形性、流動性、崩壊性を示し、特に成形性、崩壊性、流動性の乏しい医薬品成型体製造において、活性成分との混合均一性に優れ、重量ばらつきが少なく、含量均一性に優れ、十分な硬度を有し、打錠障害が少なく、摩損度が低く、崩壊性が優れた成型体を簡便な工程で実現することを可能とする、成形性、流動性、崩壊性を高度に最適化したセルロース無機化合物多孔質複合粒子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】

【0009】

本発明者らは、前記課題を解決するため、特定の粒子形状を有するセルロース粒子と無

50

機化合物粒子を複合化させることで粒子構造を制御し、粒子内細孔容積を高めることにより、流動性、崩壊性の良好な見掛け比容積範囲において、大幅に成形性が改善されることを見出すことにより、本発明をなすに至った。

すなわち本発明は、下記の通りである。

(1) 水分散状態で10~100 μm 留分のL/Dが2.0以上であるセルロース分散粒子と、水不溶性の無機化合物粒子との凝集体であって、粒子内細孔容積が0.260 cm^3/g 以上であることを特徴とするセルロース無機化合物多孔質複合粒子。

(2) 1種以上の活性成分と(1)に記載のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を含むことを特徴とする成型体組成物。

【発明の効果】

10

【0010】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、成形性、流動性、崩壊性に極めて優れているため、各種活性成分を含む成型体の製造において、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を賦形剤として使用する際に、活性成分との混合均一性に優れ、重量ばらつきが少なく、活性成分の含量均一性に優れ、十分な硬度を有し、打錠障害が少なく、摩損度が低く、崩壊性が優れる成型体を簡便に提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明について、特に好ましい形態を中心に、以下具体的に説明する。

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、水分散状態で平均粒子径が10~100 μm において、主成分のL/Dが2.0以上であるセルロース分散粒子からなる必要がある。ここでいうL/Dとは、セルロース粒子毎の長径と短径の比であり、L/Dが大きいことは、粒子が細長いことであり、セルロース分散全粒子から得られる平均径の上下約20 μm の範囲で分画した主成分の(平均粒子径が20 μm 以下の場合は主成分の下限を設定しない)、平均L/Dのことを意味する。ここで、セルロース分散粒子のL/Dは大きければ大きいほど、粒子内細孔容積を大きくすることに寄与するが、セルロース分散粒子のL/Dが2.0未満であると、得られる無機化合物複合体に大きい粒子内細孔容積を与えられず、圧縮成形性が低下するため好ましくない。L/Dは、2.5以上が特に好ましく、さらに好ましくは2.8 μm 以上である。L/Dの上限は特に制限されるものではないが、得られるセルロース無機化合物多孔質複合粒子の平均粒子径から考えるとせいぜい6.0である。

20

30

【0012】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、粒子内細孔容積は、0.260 cm^3/g 以上である必要がある。粒子内細孔容積は、粒子の圧縮成形性、崩壊性に寄与するものである。粒子内細孔容積が大きいと、圧縮時に粒子が潰れやすいため、塑性変形性が向上し、成型体の硬度が高くなる。また、粒子内細孔容積が大きいと、粒子内への水の浸透が促進されるため、崩壊性が向上する。粒子内細孔は、大きければ大きいほどよく、その上限は制限されるものではないが、粒子に付与する体積の限界を考えると、せいぜい3.0 cm^3/g である。

【0013】

40

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子の粒子構造は、セルロース分散粒子と水不溶性の無機化合物との凝集体構造である必要がある。ここでいう凝集体構造とは、例えば、セルロース分散粒子と無機化合物粒子とを媒体に分散させた分散液を乾燥、またはセルロース分散粒子と無機化合物とを湿式または乾式で強撈拌させること(いわゆる複合化、コプロセス化、Coprocesing)により得られ、化学結合ではなく、物理的に密接に結合した凝集体構造のことを意味し、SEMを使用し(倍率1500~8000倍)、粒子表面を観察した際に、セルロース粒子と無機化合物粒子のそれぞれを一次粒子とした二次凝集構造が観察される必要がある。この構造をとらない、例えば、セルロース分散粒子と水不溶性の無機化合物との物理混合物のような場合には、二次凝集構造をとらず、セルロース、無機化合物の一次粒子が個々に存在するのみであり、本発明の如く、流

50

動性の優れた複合体は得られない。また、上記セルロースのL/Dが2.0未満である場合には、粒子内細孔容積が小さいため、流動性がよい複合体が得られたとしても、圧縮成形性が損なわれる。上記の要件を満たさなければ、本発明の如く、成形性、崩壊性、流動性に優れたものが得られないので好ましくない。

【0014】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子における無機化合物は、水に不溶性であれば特に制限はないが、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、水酸化アルミナマグネシウム、第三リン酸カルシウム、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム造粒物等の医薬品に使用されるものが好ましく、「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に賦形剤および流動化剤として分類されるものが挙げられる。これらは、単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

10

【0015】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、0.1重量%以上70重量%以下の水不溶性無機化合物を含有することが好ましい。ここで、無機化合物は、セルロース同士の接触を抑制し、粒子内水素結合を過度に形成させないため、粒子内に大きい細孔容積を付与することができる。粒子内細孔容積を十分に付与する観点で無機化合物の含有量が0.1重量%以上、圧縮成形性を十分に発揮させる観点で70重量%以下が好ましい。本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子に使用される水不溶性無機化合物の粒子径は、0.001~50 μm であることが好ましい。本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、セルロース分散粒子間に無機化合物を存在させることで、セルロース分散粒子同士の過度の水素結合を抑制し、複合粒子を多孔質化するものである。複合体粒子内に十分な細孔容積を付与する点で、無機化合物の粒子径が0.001 μm 以上、凝集体形成性の点で、50 μm 以下が好ましい。特に好ましくは、0.001~25 μm であり、さらに好ましくは0.001~10 μm である。

20

【0016】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子の平均粒子径は、30~250 μm であることが好ましい。流動性の点で、平均粒子径が30 μm 以上、分離編析抑制の観点から、平均粒子径が250 μm 以下が好ましい。

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子の安息角は、流動性の点で45°以下であることが好ましい。特に好ましくは、41°以下である。安息角は小さければ小さいほどよく、下限は特に制限されるものではないが、高速連続圧縮時の活性成分との分離編析から考えて、せいぜい25°である。

30

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子の見掛け比容積は、2.0~6.0 cm^3/g であることが好ましい。圧縮成形性の点で、見掛け比容積2.0 cm^3/g 以上、充填性の点で、見掛け比容積6.0 cm^3/g 以下が好ましい。

【0017】

以下に本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子の製造方法について記述する。

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、水分散状態で10~100 μm のL/Dが2.0以上であるセルロース分散粒子と無機化合物粒子を媒体に分散させた分散液を乾燥することにより得られる。

40

天然セルロース系物質とは、植物性でも動物性でもよく、例えば木材、竹、麦わら、稲わら、コットン、ラミー、パガス、ケナフ、ビート、ホヤ、バクテリアセルロース等のセルロースを含有する天然物由来の繊維質物質であり、セルロースI型の結晶構造を有していることが好ましい。原料として、上記のうち1種の天然セルロース系物質を使用してもよいし、2種以上を混合したものを使用することも可能である。また、精製パルプの形態で使用することが好ましいが、パルプの精製方法には特に制限がなく、溶解パルプ、クラフトパルプ、NBKPパルプ等いずれのパルプを使用してもよい。ここで天然セルロース系物質は、パルプ等の原料を加水分解してもよく、しなくてもよい。特に加水分解する場合は、酸加水分解であっても、アルカリ酸化分解、熱水分解、スチームエクスプロージョン等であってもよく、いずれかの方法単独であっても、2種以上を併用してもよい。

50

【0018】

上記製法において、セルロース系物質を含む固形分を、その後適当な媒体に分散させる場合に用いられる媒体としては、水が好ましいが、工業的に使用されるものであれば特に制限はなく、例えば、水及び/または有機溶剤を使用してもよい。有機溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、2-メチルブチルアルコール、ベンジルアルコールなどのアルコール類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類が挙げられる。特に、有機溶剤は、医薬品に使用されるものが好ましく「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に溶剤として分類されるものが挙げられる。水、有機溶剤はそれを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由であり、1種の媒体で一旦分散させたのち、その媒体を除去し、異なる媒体に分散させてもよい。

10

【0019】

水分散状態で10~100 μ mのL/Dが2.0以上であるセルロース分散粒子を得る方法としては、以下の方法があり、たとえば、i)加水分解を経ない、または加水分解を経たセルロース繊維または粒子に強い剪断、摩砕、破砕、粉碎を加えL/Dを調整する方法、ii)加水分解を経ない、または加水分解を経たセルロース繊維または粒子に、爆砕処理等の高圧処理を施し、セルロース粒子を長軸方向に分割し、高L/Dの粒子とし、必要に応じて、剪断力を与えL/Dを調整する方法、iii)加水分解を経ないまたは加水分解を経たセルロース繊維または粒子からなるL/Dが2.0以下のセルロース分散粒子から、低L/D成分を分離することでL/Dを調整する方法、iv)L/Dが2.0以上の成分と、L/Dが2.0以下の成分を混合することによりL/Dを調整する方法等のいずれの方法であってもよく、これらの方法を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。これらの剪断・摩砕・粉碎方法は、湿式で行っても、乾式でおこなってもよく、それらを併用してもよい。

20

【0020】

剪断、摩砕、粉碎、破砕、爆砕等の方法としては、公知の方法であれば、制限はないが、例えば、ポータブルミキサー、立体ミキサー、側面ミキサーなどの1方向回転式、多軸回転式、往復回転式、上下移動式、回転+上下移動式、管路式等の攪拌翼を使用する剪断方法、ラインミキサー等の噴流式攪拌剪断方法、高剪断ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を使用する処理方法、例えばニーダーのような軸回転押し出し式の剪断方法でもよい。粉碎方法としては、スクリーンミル、ハンマーミル等のスクリーン式粉碎方法、フラッシュミル等の翼回転せん断スクリーン式粉碎方法、ジェットミル等の気流式粉碎方法、ボールミル、振動ボールミル等のボール式粉碎方法、翼攪拌式粉碎方法等のいずれでもよく、単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

30

【0021】

高L/D成分と低L/D成分を分離する方法としては、篩を使用した分級、サイクロン、遠心分離機を用いた遠心分離、コーミル、フラッシュミル等のスクリーン目を調整し、所望のL/D成分を分ける分離方法等のいずれの方法でもよく、単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

上記L/Dは、その分散液中のセルロース粒子の形状測定による検証をおこないながら、加水分解による原料セルロースの重合度、および、セルロースの加水分解および/または分散工程の条件、特に、これら溶液の攪拌力、を調整することにより、所望の範囲に制御することができる。一般に、加水分解溶液の酸、アルカリ濃度、反応温度を高くすると、セルロース重合度が低下し、分散液中のセルロース平均分散粒子径が小さくなる傾向にあり、また、溶液の攪拌力を強めても、セルロース分散粒子の平均粒子径が小さくなる傾向にある。

40

【0022】

水不溶性の無機化合物は、乾燥前に媒体を含む分散液中に存在していればよく、その添加方法、順序には、特に制限はないが、例えば、i)セルロース粒子と無機化合物を混合したものを媒体に添加し分散液とする方法、ii)セルロース分散液に無機化合物を添加

50

し分散液とする方法、iii)無機化合物分散液にセルロースを添加し分散液とする方法のいずれを使用してもよい。

各成分の添加方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、小型吸引輸送装置、空気輸送装置、パケットコンベヤ、圧送式輸送装置、パキュームコンベヤ、振動式定量フィーダー、スプレー、漏斗等を用いて連続的に添加しても、一括投入してもよい。

【0023】

混合方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、V型、W型、ダブルコーン型、コンテナタック型混合機などの容器回転式混合機、あるいは高速攪拌型、万能攪拌型、リボン型、バグ型、ナウター型混合機などの攪拌式混合機、高速流動式混合機、ドラム式混合機、流動層式混合機を使用してもよい。またシェーカー等の容器振とう式混合機、ポータブルミキサー、立体ミキサー、側面ミキサーなどの1方向回転式、多軸回転式、往復反転式、上下移動式、回転+上下移動式、管路式等の攪拌翼を使用する分散方法、ラインミキサー等の噴流式攪拌分散方法、高剪断ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を使用する処理方法、例えばニーダーのような軸回転押し出し式の剪断方法でもよく、単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

10

【0024】

上記操作により得られたセルロース分散粒子および無機化合物は、乾燥前に5~50重量%濃度の分散液とすることが好ましい。自流動性の点で5重量%以上、圧縮成形性の点で50重量%以下が好ましい。より好ましくは、5~40重量%であり、さらに好ましくは、5~30重量%である。

20

乾燥方法についても特に制限はないが、例えば、凍結乾燥、噴霧乾燥、ドラム乾燥、棚乾燥、気流乾燥、真空乾燥のいずれを使用してもよく、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。噴霧乾燥する際の、噴霧方法は、ディスク式、加圧ノズル、加圧二流体ノズル、加圧四流体ノズル等のいずれの噴霧方法でもよく、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

【0025】

上記乾燥により得られた複合粒子の凝集構造は、上記の特定のL/Dのセルロース粒子を含む分散液中に、無機化合物粒子が存在した状態で、それらを同時に乾燥することにより達成される。乾燥時には、セルロースと無機化合物が均質に、会合した状態で、媒体が乾燥する際の、毛管凝縮作用により密に凝集すると考えられる。この凝集構造は、セルロース単独で乾燥、または無機化合物単独で乾燥したものに、無機化合物またはセルロースを添加しても得られない。

30

また、得られた複合粒子の粒子内細孔容積は、分散液中のセルロース粒子のL/Dにより決定される。L/Dが大きいほど、乾燥時の毛管凝縮による過度の粒子凝集を抑制する効果が大きく、そのため、粒子内に大きい細孔容積を形成できる。

【0026】

上記の噴霧乾燥する際には、分散液の表面張力を下げる目的で、微量の水溶性高分子、界面活性剤を添加しても、媒体の気化速度を促進させる目的で発泡剤または、ガスを分散液に添加してもよい。

水溶性高分子としては、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、ポリアクリル酸、カルボキソビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アラビアゴム、デンプン糊当の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に記載される水溶性高分子類が挙げられ、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

40

【0027】

界面活性剤としては、例えば、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、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンサンモノラウレート、ポリソルベート、モノオレイ

50

ン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリド、モノオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、モノオキシエチレンソルビタンモノステアレート、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム等の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に界面活性剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0028】

発泡剤としては、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、バレイショデンブン、無水クエン酸、薬用石鹼、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウマクロゴール等の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に記載される発泡剤類が挙げられ、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。また、医薬品添加剤以外にも、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素アンモニウム等の熱分解しガスを発生する重炭酸塩類、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム等の酸と反応してガスを発生する炭酸塩類を使用してもよい。ただし、上記の炭酸塩類を使用する際には、酸とともに使用することが好ましい。酸としては、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アジピン酸等の有機酸類、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸等のプロトン酸、フッ化ホウ素等のルイス酸等の酸物質が挙げられ、医薬品・食品として使用されるものが好ましいが、それ以外でも同様の効果を有する。発泡剤ではなく、窒素、二酸化炭素、液化石油ガス、ジメチルエーテル等のガス類を分散液に含浸してもよい。

10

これらの水溶性高分子、界面活性剤、ガスを発生する物質は、乾燥前に添加されていればよく、その添加の順序には特に制限はない。

20

【0029】

次に乾燥を経ない複合化方法について述べる。

乾燥を経ない場合は、加水分解を経たまたは経ないセルロース粒子と無機化合物を混合し、圧縮・剪断等の物理処理を施すことにより、複合化させてもよく、圧縮・剪断時に必要に応じて加熱してもよい。

圧縮方法としては、加圧ローラー、プレス機等の圧縮機により、一旦圧縮したものを粉碎し、粒径を調製してもよく、攪拌翼回転式、回転盤式攪拌機により遠心力をかけることで複合化してもよく、高速攪拌時に押しつけ(圧縮施して複合化させてもよい。

【0030】

本発明でいう成型体組成物は、1種以上の活性成分と本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を含有していればよく、その量に特に制限はないが、好ましい使用範囲としては、活性成分は0.001~99%、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は1~99%である。さらに、混合、攪拌、造粒、整粒、打錠等の公知の方法で加工できる。治療に有効な量の確保の点で活性成分0.001%以上、実用的な硬度、摩損度、崩壊性の点で99%以下が好ましい。

30

本発明の組成物は、活性成分、セルロース無機化合物多孔質複合粒子の他に、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤を含むことも自由である。

【0031】

本発明の活性成分とは、医薬品薬効成分、農薬成分、肥料成分、飼料成分、食品成分、化粧品成分、色素、香料、金属、セラミックス、触媒、界面活性剤をいい、粉体状、結晶状、油状、液状、半固形状などいずれの形態でもよい、また溶出制御、苦味低減などの目的でコーティングを施したものであってもよい。活性成分は単独で使用しても、複数を併用してもよい。

40

例えば医薬品薬効成分としては、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、眠気防止薬、鎮量薬、小児鎮痛薬、健胃薬、制酸薬、消化薬、強心薬、不整脈用薬、降圧薬、血管拡張薬、利尿薬、抗潰瘍薬、整腸薬、骨粗鬆症治療薬、鎮咳去痰薬、抗喘息薬、抗菌剤、頻尿改善剤、滋養強壯剤、ビタミン剤など、経口で投与されるものが対象となる。薬効成分は、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0032】

50

本発明で使用される、油状、液状活性成分としては、例えば、テプレノン、インドメタシン・ファルネシル、メナテトレノン、フィトナジオン、ビタミンA油、フェニペントール、ビタミンD、ビタミンE等のビタミン類、DHA（ドコサヘキサエン酸）、EPA（エイコサペンタエン酸）、肝油等の高級不飽和脂肪酸類、補酵素Q類、オレンジ油、レモン油、ペパーミント油等の油溶性香味料等の「日本薬局方」、「局外基」、「USP」、「NF」、「EP」に記載の医薬品薬効成分等が挙げられる。ビタミンEには種々の同族体、誘導体があるが、常温で液状であれば特に限定されない。例えばdl-α-トコフェロール、酢酸dl-α-トコフェロール、d-α-トコフェロール、酢酸d-α-トコフェロール等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

10

【0033】

半固形状活性成分としては、例えば地竜、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、ポタンピ、カノコソウ、サンショウ、ショウキョウ、チンピ、マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、石蒜、セネカ、パイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンヒ、ビャクジュツ、チクセツニンジン、ニンジン、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、紫胡桂枝湯、小紫胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等の漢方または生薬エキス類、カキ肉エキス、プロポリスおよびプロポリス抽出物、補酵素Q類等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

20

【0034】

賦形剤としては、アクリル酸デンプン、L-アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、あめ（粉）、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルファー化デンプン、イノシトール、エチルセルロース、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、塩化ナトリウム、オリーブ油、カオリン、カカオ脂、カゼイン、果糖、軽石粒、カルメロース、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、乾燥酵母、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乾燥硫酸ナトリウム、乾燥硫酸マグネシウム、カンテン、カンテン末、キシリトール、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グリセリン、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、L-グルタミン、クレー、クレー粒、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、軽質流動パラフィン、ケイヒ末、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セルロース（粒）、ゲンマイコウジ、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、ゴマ油、小麦粉、コムギデンプン、小麦胚芽粉、コメコ、コメデンプン、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸フタル酸セルロース、サフラワー油、サラシミツロウ、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化マグネシウム、シクロデキストリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、2,6-ジ-ブチル-4-メチルフェノール、ジメチルポリシロキサン、酒石酸、酒石酸水素カリウム、焼セッコウ、ショ糖脂肪酸エステル、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム・ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化マグネシウム、スクラワン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、ステアリン酸マグネシウム、精製ゼラチン、精製セラック、精製白糖、精製白糖球状顆粒、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール1000モノセチルエーテル、ゼラチン、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、第三リン酸カルシウム、ダイズ油、大豆不ケン化物、大豆レシチン、脱脂粉乳、タルク、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、中性無水硫酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デキストラン、デキストリン、天然ケイ酸アルミニウム、トウモロコシデンプン、トラガント末、二酸化ケイ素、ニューカルゲン204、乳酸カルシウム、乳糖、パーフィラー101、白色セラック、白色ワセリン、ハクド、白糖、白糖・デンプン球状顆粒、ハダカムギ緑葉エキス末、裸麦芽葉青汁乾燥粉末、ハチミツ、パラフィン、パレイショデンプン、半消化体デンプン、人血清アルブミン、ヒドロ

30

40

50

キシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、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フタレート、フィチン酸、ブドウ糖、ブドウ糖水合物、部分アルファー化デンプン、プルラン、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水飴、粉末セルロース、ペクチン、ペントナイト、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール(分子量1500~6000)、マルチトール、マルトース、D-マンニトール、水アメ、ミリスチン酸イソプロピル、無水乳糖、無水リン酸水素カルシウム、無水リン酸カルシウム造粒物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、綿実粉、綿実油、モクロウ、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、薬用炭、ラッカセイ油、硫酸アルミニウム、硫酸カルシウム、粒状トウモロコシデンプン、流動パラフィン、d1-リンゴ酸、リン酸-水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に賦形剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

10

【0035】

崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、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等のセルロース類、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、コメデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類、クロスポビドン、クロスポビドンコポリマー等の合成高分子等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に崩壊剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

20

【0036】

結合剤としては、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖等の糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール等の糖アルコール類、ゼラチン、プルラン、カラギーナン、ローカストビーンガム、寒天、グルコナンナン、キサントガム、タマリンドガム、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム等の水溶性多糖類、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等のセルロース類、アルファー化デンプン、デンプン糊等のデンプン類、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子類、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム等の無機化合物類等「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に結合剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

30

【0037】

流動化剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等のケイ素化合物類等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に流動化剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

40

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、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に滑沢剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0038】

矯味剤としては、グルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム

50

、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、1-メントール等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に矯味剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

香料としては、オレンジ、パニラ、ストロベリー、ヨーグルト、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、トウヒ油、ハッカ油等の油類、緑茶末等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に着香剤、香料として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0039】

着色剤としては、食用赤色3号、食用黄色5号、食用青色1号等の食用色素、銅クロロフィンナトリウム、酸化チタン、リボフラビン等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に着色剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

10

甘味剤としては、アスパルテーム、サッカリン、ギリチルリチン酸二カリウム、ステビア、マルトース、マルチトール、水飴、アマチャ末等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に甘味剤として分類されるものを挙げる事ができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0040】

組成物の例としては、医薬品に用いる場合、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、エキス剤、丸剤の固形製剤等が挙げられる。医薬品に限らず、菓子、健康食品、食感改良剤、食物繊維強化剤等の食品、固形ファンデーション、浴用剤、動物薬、診断薬、農薬、肥料、セラミックス触媒等に利用されるものも本発明に含まれる。

20

【0041】

以下に1種以上の活性成分と本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を主成分とする錠剤組成物の製造方法について記述するが、一例であって、本発明の効果は、以下の方法に制限されるものではない。

ここでいう活性成分とは、固形状、液状、半固形状のいずれの形態でもよく、活性成分を単独で使用しても、活性成分を媒体に溶解、懸濁、乳化して使用してもよい。方法としては、活性成分と本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を混合した後、圧縮成型する方法が取れる。この際に、活性成分以外に、必要に応じて他の添加剤を配合してもよく、他の添加剤としては、例えば、上記に示す賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤、溶解補助剤の成分から選ばれる1種以上を配合してもよい。

30

【0042】

添加順序には、特に制限がなく、i)活性成分と本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子と必要に応じて他の添加剤を一括混合し圧縮成型する方法、ii)活性成分と、流動化剤及び/または滑沢剤等の添加剤を前処理混合し、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子と、必要に応じて他の添加剤を混合した後、圧縮成型する方法のいずれでもよい。i、ii)により得られた圧縮成型用混合末に、滑沢剤を添加し、さらに混合した後、圧縮成型してもよい。

【0043】

特に水に難溶性の活性成分を使用する際は、以下の製造方法をとることができる。製造方法としては、例えば、i)活性成分に粉碎を施す、またはそのまま使用し、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子と必要に応じてその他の成分と混合し圧縮成型する方法、ii)活性成分を水及び/または有機溶媒及び/または溶解補助剤に溶解または分散させた後、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子と必要に応じて他の添加剤と混合し、必要に応じて水及び/または有機溶媒を留去し、圧縮成型する方法のいずれでもよい。圧縮成型前の活性成分の結晶形は製剤前の状態と同じであっても、異なってもよいが、安定性の点で同じであることが好ましい。水に難溶性の活性成分を使用する際は、特に溶解補助剤として、水溶性高分子、界面活性剤を併用し、媒体に分散させることが効果的である。ここでいう他の添加剤とは、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子以外

40

50

の添加剤であり、例えば上記に示す賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤、溶解補助剤等の添加剤のことである。これらの添加剤は単独で使用しても、二種以上を併用してもよい。特に i i) の方法の場合には、水に難溶性、不溶性の活性成分を一旦溶解または分散させる工程を経るため、活性成分の溶出改善の効果もある。特に医薬品活性成分の分散体として、ポリエチレングリコール等の液状分散体を併用する際は、元々の活性成分が結晶粉末であっても、それを分散させた分散体は液状または半固形状となるため、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子のように圧縮成形性、流動性に優れるものでないと錠剤化できない。また、医薬品活性成分の分散体として、ポリエチレングリコール等を使用する際は、活性成分が体内に吸収されたときに、血中においてポリエチレングリコールで被覆された構造をとるといわれており、肝臓で代謝され易い活性成分の薬効を持続させる効果も期待される。

10

【0044】

各成分の添加方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、小型吸引輸送装置、空気輸送装置、バケットコンベヤ、圧送式輸送装置、パキュームコンベヤ、振動式定量フィーダー、スプレー、漏斗等を用いて連続的に添加しても、一括投入してもよい。

混合方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、V型、W型、ダブルコン型、コンテナタック型混合機などの容器回転式混合機、あるいは高速攪拌型、万能攪拌型、リボン型、パグ型、ナウター型混合機などの攪拌式混合機、高速流動式混合機、ドラム式混合機、流動層式混合機を使用してもよい。またシェーカー等の容器振とう式混合機を使用することもできる。

20

【0045】

組成物の圧縮成形方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、臼と杵を使用し所望の形状に圧縮成形する方法、予めシート状に圧縮成形した後所望の形状に切断する方法でもよい。圧縮成形機としては、例えば、静圧プレス機、ブリケットィングローラー型プレス機、平滑ローラー型プレス機等のローラー式プレス機、シングルパンチ打錠機、ロータリー打錠機等の圧縮機を使用できる。

溶解または分散方法としては、通常行われる溶解、分散方法であれば特に制限はないが、ポータブルミキサー、立体ミキサー、側面ミキサーなどの1方向回転式、多軸回転式、往復反転式、上下移動式、回転+上下移動式、管路式等の攪拌翼を使用する攪拌混合方法、ラインミキサー等の噴流式攪拌混合方法、気体吹き込み式の攪拌混合方法、高剪断ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を使用する混合方法でも、シェーカーを使用する容器振とう式混合方法等を用いてもよい。

30

【0046】

上記の製造方法において使用する有機溶剤としては、医薬品に使用されるものであれば、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類等の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に溶剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

溶解補助剤としての水溶性高分子としては、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、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、デンプン糊等の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に記載される水溶性高分子が挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

40

【0047】

溶解補助剤としての油脂としては、例えば、ステアリン酸モノグリセリド、ステアリン酸トリグリセリド、ステアリン酸ショ糖エステル、流動パラフィン等のパラフィン類、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油等の硬化油類、ヒマシ油、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール等の「医薬品添加剤事典」(薬事日報社(株)発行)に記載される油脂が挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由

50

である。

溶解補助剤としての界面活性剤としては、例えば、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、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンサンモノラウレート、ポリソルベート、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリド、モノオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、モノオキシエチレンソルビタンモノステアレート、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に界面活性剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

【0048】

本発明でいう錠剤とは、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子と、1種以上の活性成分と必要に応じて他の添加剤を含んだものであって、圧縮成形により得られ得る成型体をいう。本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を配合した錠剤用組成物は、特に、複雑な工程を経ずに直接打錠法のような簡便な方法で実用硬度が得られるものであるが、必要に応じて乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法、後末法、予め圧縮成形した錠剤を内核とする多核錠、予め圧縮した複数の成型体を重ねて再度圧縮する多層錠の製造方法等のいずれかの製造方法を使用してもよい。

【0049】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、圧縮成形性、流動性、崩壊性の賦形剤として要求される諸物性に優れるので、特に錠剤硬度が出にくく、錠剤表面の割れ、かけ、内部からの剥離、クラック等の打錠障害を生じやすい、薬物を多種、大量に含む錠剤、例えば大衆薬、漢方等のエキス粉末配合錠剤、小型の錠剤、エッジのくびれ等の圧縮圧が均等にかかり難い箇所を有するような円形でない変形錠剤、打圧・賦形剤との摩擦により失活し易い酵素・蛋白等の薬物、コーティング顆粒含有錠剤等に有効である。また、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、圧縮成形性、崩壊性に優れるため、比較的低い圧縮圧で実用的な摩損度を示す錠剤が得られる。そのため、錠剤内に空隙（導水管）を維持できるので、口腔内で迅速に崩壊させるような口腔内崩壊錠にも有効である。さらに、数種の組成の成分を一段回または他段階で圧縮成型する多層錠、有核錠に関しては、上記の硬度付与、一般的な打錠障害の抑制に加え、層間の剥離、クラックを抑制する効果もある。本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、粒子自体の分割性にも優れ、割線錠等に使用した場合には、錠剤を均一に分割し易くなる。さらに、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は発達した多孔質構造を有し、セルロース無機化合物多孔質複合粒子自体が微粒子状薬物、懸濁液状薬物、溶液状成分の保持性に優れるため、それを使用した錠剤も固、懸濁液、溶液状成分の保持性に優れる。そのため、錠剤に懸濁液状、溶液状の成分をレイヤリング、コーティング錠剤、さらに糖、炭酸カルシウム等の成分を懸濁状態で錠剤表面に積層させる糖衣錠剤等のレイヤリング、コーティング層、糖衣層の剥離防止、補強に使用することも有効である。

【0050】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は発達した多孔質構造を有し、複合粒子自体が薬物の保持性に優れるため、薬物を細孔内に担持させた粒子をそのまま細粒として使用しても、造粒して顆粒として使用しても、それらを圧縮成形してもよい。それらの細粒、顆粒、錠剤は、さらにその上にコーティングしてもよい。担持方法は、公知の方法であれば特に制限がないが、i) 微粒子状薬物と混合し、細孔内に担持させる方法、ii) 粉末状薬物と高シア化で混合し、強制的に細孔内に担持させる方法、iii) 一旦溶液または分散液とした薬物と混合し、細孔内に担持させた後、必要に応じて乾燥し担持させる方法、iv) 昇華性の薬物と混合し、加熱及び/または減圧することで細孔内に昇華吸着させる方法、v) 加熱前または加熱中に薬物と混合し、溶融させたものを細孔内に担持させる方法のいずれの方法でもよく、単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

【0051】

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、発達した細孔構造を有し、適度に保水性、保油性を有するので賦形剤以外に、レイヤリング、コーティング用の核粒子としても使用でき、その際には、レイヤリング、コーティング工程において、粒子間の凝集を抑制する効果がある。レイヤリング、コーティングは乾式であっても、湿式であっても効果は同様である。

上記の如く圧縮成形し、錠剤にして使用する以外に、本発明の錠剤用組成物は、固体、液状成分の保持性にも優れるため、特に流動性、耐ブロッキング性、耐凝集性を改善する目的で顆粒剤または散剤として使用してもよい。顆粒剤、散剤の製造方法としては、例えば、乾式造粒、湿式造粒、加熱造粒、噴霧乾燥、マイクロカプセル化のいずれを使用しても同様の効果が得られる。

【実施例】

【0052】

本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明の実施様態は、これら実施例の記載に限定されるものではない。なお、実施例、比較例における各物性の測定方法は以下の通りである。

(1) セルロース分散粒子、水不溶性無機化合物粒子の平均粒子径 (μm)

水で分散した試料を、レーザー回折式粒度分布計(堀場製作所製、商品名、LA-910)を使用し、超音波処理なし、屈折率1.20で測定した累積体積50%粒子として表した。ただし、この測定値は、以下のロータップ式で得られる乾燥粒子の粒度分布と測定原理が全く異なるため、必ずしも関連するものではない。通常、セルロース分散粒子は、細長い繊維状の形態を取るものであり、レーザー回折により測定される平均粒子径は、繊維状粒子を、その長径の80%の長さを直径とする球とみなし、その直径に対する体積頻度で測定されるものである。それに対し、ロータップ式で得られる平均粒子径は、得られた粉末を篩上で振とうさせ、分画し、粒径に対する重量頻度を測定するものであり、ここでは、粒子の分画は、繊維の短径による。従って、一般的に、繊維の長径に依存するレーザー回折式の方が、繊維の短径に依存するロータップ式に対し、大きい値となる。

コロイド状($0.1\mu\text{m}$ 以下)の無機化合物を使用する際は、粒子径が小さすぎるため、本測定方法では、平均粒子径を特定できなかった。

【0053】

(2) セルロース分散粒子の主成分の平均L/D

(1)で測定された平均粒子径の上下約 $20\mu\text{m}$ (平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下の場合分画の下限は設定しなかった)の留分を湿式でJIS標準篩(Z8801-1987)を用いて分画し、得られた分散液をガラス板上に延ばし、乾燥させ試料を得た。試料をマイクロスコープ(キーエンス製 商品名、VH-7000)で200倍で拡大像をとり、得られた像を画像解析装置((株)インタクエスト製、商品名、Image Hyper)を用いて、粒子に隣接する長方形のうち面積が最小となる長方形の長辺と短辺の比(長辺/短辺)を粒子のL/Dとした。粒子の平均L/Dとしては少なくとも粒子100個の平均値を用いた

【0054】

(3) 乾燥粒子の平均粒子径 (μm)

粉体試料の平均粒径はロータップ式篩振盪機(平工作所製、商品名、シーブシェーカーA型)、JIS標準篩(Z8801-1987)を用いて、試料10gを10分間篩分することにより粒度分布を測定し、累積重量50%粒径として表した。

(4) 粒子内細孔容積 (cm^3/g)

島津製作所(株)製、商品名、オートポア9520型を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求めた。測定に用いた各試料粉体は、室温で15時間減圧乾燥したものを使用した。初期圧 20kPa の測定により、得られた細孔分布から、細孔径 $0.1\sim 10\mu\text{m}$ を粒子内細孔容積として計算した。

【0055】

10

20

30

40

50

(5) 安息角(°)

杉原式安息角測定器(スリットサイズ奥行10×幅50×高さ140mm、幅50mmの位置に分度器を設置)を使用し、定量フィーダーを使用し、セルロース粉末を3g/分でスリットに投下した際の動的自流動性を測定した。

(6) セルロース試料単独の圧縮成型

各セルロース粉末を0.5g計りとり、臼(菊水製作所製、材質SUS2,3を使用)に入れ、直径1.1cmの円形平面杵(菊水製作所製、材質SUS2,3を使用)で圧力が10MPaになるまで圧縮し(アイコーエンジニアリング製、商品名、PCM-1A使用、圧縮速度は1cm/分)、目標圧で10秒間保持した後、円柱状成型体を取り出した。

10

【0056】

(7) 錠剤硬度(N)

円柱状成型体あるいは錠剤をシュロインゲル硬度計(フロイント産業(株)製、商品名、6D型を用いて、円柱状成型体あるいは錠剤の直径方向に荷重を加え、破壊しそのときの荷重を測定した。試料10個の平均値で表した。

(8) 崩壊時間(秒)

第14改正日本薬局方、一般試験法、錠剤の崩壊試験法に準じて崩壊試験を行った。円柱状成型体あるいは錠剤について、崩壊試験器(富山産業(株)製、商品名、NT-40HS型、ディスクなし)で、37℃、純水中における崩壊時間として求めた。試料6個の平均値で表した。

20

【0057】

[実施例1]

市販のパルプ(木材由来の天然セルロース溶解パルプ)を細断したものを2kgと、0.4%の塩酸水溶液30Lを低速型攪拌機(池袋珪瑯工業(株)製、商品名、30LGL反応器)に入れ攪拌しながら、116℃、1時間加水分解し、酸不溶性残渣を得た(セルロース分散粒子の平均粒子径は51μmであり、L/Dは3.4であった)。得られた酸不溶性残渣および水不溶性無機化合物として二酸化ケイ素(トクヤマ製、商品名、ファインシール、平均粒子径5μm)を、量比50/50(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が20重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを噴霧乾燥(分散液供給速度6kg/hr、入口温度180~220℃、出口温度50~70℃)して、セルロース無機化合物多孔質複合粒子Aを得た。セルロース無機化合物多孔質複合粒子Aの諸物性を表1に示した。

30

【0058】

[実施例2]

実施例1で得られたセルロース酸不溶性残渣(セルロース分散粒子の平均粒子径は51μmであり、L/Dは3.4であった)および二酸化ケイ素(トクヤマ製、商品名、ファインシール、平均粒子径5μm)を、量比30/70(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が20重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを

40

【0059】

[実施例3]

実施例1で得られたセルロース酸不溶性残渣(セルロース分散粒子の平均粒子径は51μmであり、L/Dは3.4であった)および二酸化ケイ素(日本アエロジル製、商品名、Aerosil200、平均粒子径0.1μm以下)を、量比99/1(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が15重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを実施例1と同様に噴霧乾燥して、セルロース無機化合物多孔質複合粒

50

子Cを得た。セルロース無機化合物多孔質複合粒子Cの諸物性を表1に示した。

【0060】

[実施例4]

実施例1で得られたセルロース酸不溶解性残渣(セルロース分散粒子の平均粒子径は51 μ mであり、L/Dは3.4であった)およびタルク(和光純薬製、平均粒子径が5 μ mになるよう調製)を、量比98/2(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が15重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを実施例1と同様に噴霧乾燥して、セルロース無機化合物多孔質複合粒子Dを得た。セルロース無機化合物多孔質複合粒子Dの諸物性を表1に示した。

10

【0061】

[実施例5]

実施例1で得られたセルロース酸不溶解性残渣(セルロース分散粒子の平均粒子径は51 μ mであり、L/Dは3.4であった)およびケイ酸アルミン酸ナトリウム(和光純薬製、平均粒子径が10 μ mになるよう調製)を、量比50/50(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が20重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを実施例1と同様に噴霧乾燥して、セルロース無機化合物多孔質複合粒子Eを得た。セルロース無機化合物多孔質複合粒子Eの諸物性を表1に示した。

20

【0062】

[実施例6]

市販のバルブ(木材由来の天然セルロース溶解バルブ)を細断したものを2kgと、0.2%の塩酸水溶液30Lを低速型攪拌機(池袋珪瑯工業(株)製、商品名、30LGL反応器)に入れ攪拌しながら、116、1時間加水分解し、酸不溶解性残渣を得た(セルロース分散粒子の平均粒子径は72 μ mであり、L/Dは4.0であった)およびタルク(和光純薬製、平均粒子径が5 μ mになるよう調製)を、量比98/2(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が10重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを実施例1と同様に噴霧乾燥して、セルロース無機化合物多孔質複合粒子Fを得た。セルロース無機化合物多孔質複合粒子Fの諸物性を表1に示した。

30

【0063】

[比較例1]

市販のバルブ(木材由来の天然セルロース溶解バルブ)を細断したものを2kgと、0.65%の塩酸水溶液30Lを低速型攪拌機(池袋珪瑯工業(株)製、商品名、30LGL反応器)に入れ攪拌しながら、122、1時間加水分解し、酸不溶解性残渣を得た(セルロース分散粒子の平均粒子径は35 μ mであり、L/Dは1.9であった)および二酸化ケイ素(日本アエロジル製、商品名、Aerosil200、平均粒子径0.1 μ m以下)を、量比98/2(固形分ベース)で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が20重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和(中和後のpHは7.5~8.0であった)し、これを実施例1と同様に噴霧乾燥して、セルロース無機化合物多孔質複合粒子Gを得た。セルロース無機化合物複合粒子Gの諸物性を表1に示した。

40

【0064】

【表 1】

試料	セルロース分散粒子		無機化合物		乾燥分散液		セルロース無機化合物複合粒子物性					
	平均粒径 μm	L/D	種	平均粒径 μm	無機配合量 %	濃度 %	平均粒径 μm	細孔容積 cm ³ /g	安息角 ^o	錠剤硬度 N	崩壊時間 秒	
実施例	1	51	3.4	二酸化ケイ	5	50	20	53	0.550	35	55	7
	2	51	3.4	二酸化ケイ	5	70	20	52	1.250	32	45	5
	3	51	3.4	二酸化ケイ	0.1以下	0.9	15	42	0.260	41	80	8
	4	51	3.4	タルク	5	2	15	45	0.280	40	78	8
	5	51	3.4	ケイ酸アルミ 酸ナトリウム	10	50	20	58	1.860	34	55	5
比較例	6	72	4.0	タルク	5	2	10	47	0.285	45	110	17
	7	35	1.9	二酸化ケイ	0.1以下	2	18	44	0.255	42	60	27

10

20

30

40

【産業上の利用可能性】

【0065】

50

本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子は、成形性、流動性、崩壊性に極めて優れているため、各種活性成分を含む成型体の製造において、本発明のセルロース無機化合物多孔質複合粒子を主に医薬品分野で賦形剤として使用する際に、活性成分との混合均一性に優れ、重量ばらつきが少なく、活性成分の含量均一性に優れ、十分な硬度を有し、打錠障害が少なく、摩損度が低く、崩壊性が優れる成型体が簡便な方法で提供できる。

【図面の簡単な説明】

【0066】

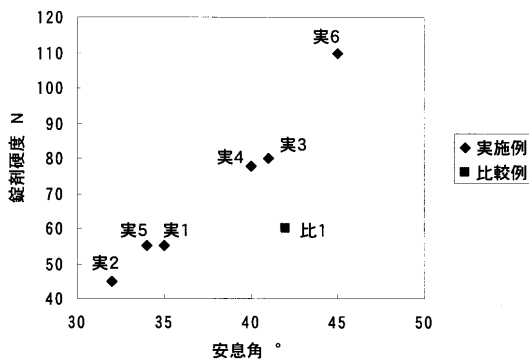
【図1】実施例1～6におけるセルロース無機化合物多孔質複合粒子A～Fと比較例1～3におけるセルロース無機化合物複合粒子Gの安息角と硬度（いずれも試料を0.5g秤取り、10MPaの圧縮圧で1.1cmの円柱状成型体とした円柱状成型体の硬度）の関係を示すグラフである。実施例は、大きい粒子内細孔を有し、成形性が高く、全体的に比較例に対し流動性と成形性のバランスが優れていることが分かる。特に、実施例3、4、6は、比較例1と同等の安息角を示し、かつ比較例を上回る硬度を示している。

10

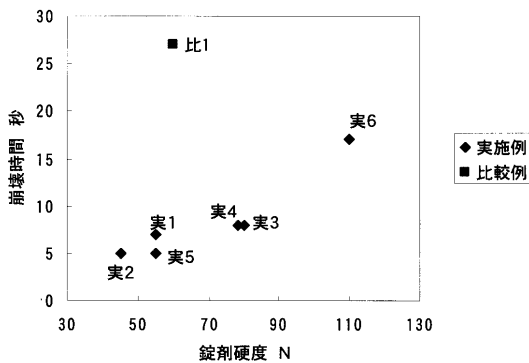
【図2】実施例1～6におけるセルロース無機化合物多孔質複合粒子A～Fと比較例1～3におけるセルロース無機化合物複合粒子Gの硬度と崩壊時間（いずれも試料を0.5g秤取り、10MPaの圧縮圧で1.1cmの円柱状成型体とした円柱状成型体の硬度、崩壊時間）の関係を示すグラフである。実施例は、大きい粒子内細孔を有し、崩壊性が良好で、全体的に比較例に対し成形性と崩壊性のバランスが優れていることが分かる。特に、実施例1、3、4、5は、比較例1と同等の硬度を示し、かつ比較例を上回る崩壊性を示している。

20

【図1】



【図2】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4F070 AA02 AB09 AB14 AC20 AC23 AC27 AC28 AC43 AC72 AC73
AC80 AC83 AD04 AE14 AE27 AE30 DA27 DC03 DC06 DC07
DC08 DC09 DC16
4F074 AA02 AC31 AC32 AC35 AC36 AE01 AG20 AH04 BA02 BA03
BA04 BA32 BA33 BA72 CB91 CC28Y DA02 DA24 DA53