

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/180249

発行日 平成28年1月21日 (2016. 1. 21)

(43) 国際公開日 平成25年12月5日 (2013. 12. 5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C08B 15/00 (2006.01)</b>	C08B 15/00	4C076
<b>A61K 9/20 (2006.01)</b>	A61K 9/20	4C090
<b>A61K 47/38 (2006.01)</b>	A61K 47/38	4F070
<b>C08J 3/12 (2006.01)</b>	C08J 3/12 101	4F071
<b>C08J 5/00 (2006.01)</b>	C08J 5/00 CEP	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)		

出願番号 特願2014-518744 (P2014-518744)	(71) 出願人 303046314 旭化成ケミカルズ株式会社 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/065114	
(22) 国際出願日 平成25年5月30日 (2013. 5. 30)	
(31) 優先権主張番号 特願2012-124009 (P2012-124009)	(74) 代理人 110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(32) 優先日 平成24年5月31日 (2012. 5. 31)	(72) 発明者 大生 和博 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 垣澤 真幸 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
	(72) 発明者 山下 満男 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セルロース粉末

## (57) 【要約】

平均重合度が100 - 350、重量平均粒子径が30 μmより大きく、250 μm以下、見掛け比容積が2 ~ 15 cm<sup>3</sup> / g、及び1% NaOH抽出時の全有機炭素量(%) - 純水抽出時の全有機炭素量(%)で定義される残留不純物由来の有機炭素量が0.07を超え、0.3%以下であるセルロース粉末。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

平均重合度が 100 - 350、重量平均粒子径が 30  $\mu\text{m}$  より大きく、250  $\mu\text{m}$  以下、見掛け比容積が 2 ~ 15  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 、及び 1% NaOH 抽出時の全有機炭素量 (%) - 純水抽出時の全有機炭素量 (%) で定義される残留不純物由来の有機炭素量が 0.07 を超え、0.3% 以下であるセルロース粉末。

## 【請求項 2】

見掛け比容積が 2 ~ 6  $\text{cm}^3 / \text{g}$  である請求項 1 に記載のセルロース粉末。

## 【請求項 3】

見掛け比容積が 2  $\text{cm}^3 / \text{g}$  以上、4  $\text{cm}^3 / \text{g}$  未満である請求項 1 に記載のセルロース粉末。 10

## 【請求項 4】

粒子内細孔容積が 0.1  $\text{cm}^3 / \text{g}$  以上、0.265  $\text{cm}^3 / \text{g}$  未満である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のセルロース粉末。

## 【請求項 5】

吸水能が 1.8 ~ 4.0  $\text{cm}^3 / \text{g}$  である請求項 1 に記載のセルロース粉末。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のセルロース粉末を含む成形体。

## 【請求項 7】

成形体が 1 つ以上の活性成分を含む錠剤である請求項 6 に記載の成形体。 20

## 【請求項 8】

天然セルロース質物質を塩酸濃度 0.05 ~ 0.3%、加水分解温度 80 ~ 150、加水分解時間 40 ~ 150 分の条件で加水分解し、加水分解後のセルロース分散液の体積平均粒子径を 70 ~ 200  $\mu\text{m}$  とした後、得られた分散液を噴霧乾燥することにより、平均重合度 100 - 350、重量平均粒子径 30  $\mu\text{m}$  より大きく、250  $\mu\text{m}$  以下、見掛け比容積 2 ~ 15  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 、及び 1% NaOH 抽出時の全有機炭素量 (%) - 純水抽出時の全有機炭素量 (%) で定義される残留不純物由来の有機炭素量 0.07 を超え、0.3% 以下のセルロース粉末を得る、該セルロース粉末の製造方法。

## 【請求項 9】

1 つ以上の活性成分と、糖類、糖アルコール類、デンプン類、崩壊剤から選ばれる 1 つ以上の添加剤と、セルロース粉末とを含む成形体であって、硬度が 50 ~ 200 N、引張強度が 0.1 ~ 1.2 MPa、摩損度が 0 ~ 0.5%、アセトン中での成形体直径膨潤率が 0 ~ 3.3% 以下である成形体。 30

## 【請求項 10】

セルロース粉末を 5 ~ 90 重量% 含む請求項 9 に記載の成形体。

## 【請求項 11】

成形体をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出される成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量が 0.07 を超え、0.3% 以下である請求項 9 又は 10 に記載の成形体。

## 【請求項 12】 40

成形体をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出されるセルロース粉末中の残留不純物由来の全有機炭素量が 0.07 を超え、0.3% である請求項 9 又は 10 に記載の成形体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬、食品、工業用途において使用されるセルロース粉末に関する。より詳細には、医薬用途において、圧縮成形性が改善され、さらには漢方薬等のフレーバーリリースや糖衣錠等の発色を改善する効果に優れる圧縮成形用賦形剤、造粒用賦形剤に適するセルロース及びそれからなる成形体に関する。 50

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、健康増進、疾病予防の観点から、漢方薬を積極的に摂取しようとする動きがあるが、漢方薬は特有の不快感臭気を有するために飲みにくく、摂取の障害となっている。

不快感臭気を有する漢方薬を含有する錠剤は、錠剤に糖衣掛けを施して臭気を抑制したり、甘味剤を配合して苦味をマスキングすることが行われている。

## 【0003】

一方、糖尿病や肥満症等の予防及び改善目的で摂取する漢方薬においては、甘味剤を配合することはカロリー増加につながるため好ましくなく、甘味剤を配合しない方法で不快感臭気を改善する方法が求められている。また、漢方薬は一錠中の含有量が多く、比容積の大きな原末が多いため、圧縮成形用賦形剤の配合量が制限され、錠剤が摩損しやすく、高い圧縮成形性を有する圧縮成形用賦形剤が求められている。

10

## 【0004】

特許文献1には、結晶セルロースを配合することで防風通聖散の独特の不快感風味を低減できる製剤が記載されている。

## 【0005】

成形性を高める賦形剤としては、特許文献2～5に記載されているような結晶セルロースが知られている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

20

## 【0006】

【特許文献1】特開2009-242328号公報

【特許文献2】特公昭40-26274号公報

【特許文献3】特公昭56-2047号公報

【特許文献4】国際公開第2006/115198号パンフレット

【特許文献5】特開昭57-212231号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

しかしながら、特許文献1の製剤では、本発明と製法の異なる特許文献3の結晶セルロースを使用しているため、主薬含量が多くなった場合には、成形性が乏しく、必ずしも満足のいく錠剤が得られない場合があった。また、漢方薬の臭いが残っており、糖衣錠とした場合には糖衣層の白色度が低下してしまう。また、特許文献2には、平均重合度が15～375、見掛け比容積が $1.84 \sim 8.92 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、粒度が $300 \mu\text{m}$ 以下の結晶セルロースが、特許文献3には、平均重合度が60～375、見掛け比容積が $1.6 \sim 3.1 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、見掛け密比容積が $1.40 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以上、200メッシュ以上が2～80重量%であり、安息角が $35 \sim 42^\circ$ である結晶セルロースが、特許文献4には、セルロース一次粒子が凝集してなる二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が $0.265 \text{ cm}^3/\text{g} \sim 2.625 \text{ cm}^3/\text{g}$ であり、I型結晶を含有し、平均粒子径が $30 \mu\text{m}$ を超え $250 \mu\text{m}$ 以下、比表面積が $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、安息角が $25^\circ$ 以上 $44^\circ$ 未満であり、膨潤度が5%以上であり、かつ水中で崩壊する性質を有する多孔質セルロース凝集体が、記載されている。また、特許文献5には、セルロース繊維の直径が $2 \sim 2.0 \mu\text{m}$ であるセルロース原料を、鉱酸で加水分解して平均重合度が約100～300の解重合物とした後、約60メッシュの金網を通過する大きさになるまで、液中で切断する特殊形状セルロース粉末の製造方法が記載されている。これらいずれの結晶セルロースも、本発明とは異なるセルロース粉末の構成であるため、成形性に劣っていたり、漢方薬と使用してもフレーバリリースが悪かったり、糖衣錠に成形した場合には糖衣層の白色度低下を生じたりする。

30

40

## 【0008】

本発明は、圧縮成形性に優れ、さらには漢方薬等のフレーバリリースを改善したり、

50

糖衣錠の糖衣層の発色性を改善したりするセルロース粉末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】

本発明者らは上述した現状に鑑み鋭意検討した結果、セルロース粉末の粉体物性を特定範囲とすることで、圧縮成形性のみならず、漢方薬等のフレーバーリリースや糖衣層の発色性を改善できることを見出し、本発明を達成したものである。即ち本発明は、下記の通りである。

(1) 平均重合度が100 - 350、重量平均粒子径が30 μmより大きく、250 μm以下、見掛け比容積が2 ~ 15 cm<sup>3</sup> / g、及び1% NaOH抽出時の全有機炭素量(%) - 純水抽出時の全有機炭素量(%)で定義される残留不純物由来の有機炭素量が0.07を超え、0.3%以下であるセルロース粉末、

(2) 見掛け比容積が2 ~ 6 cm<sup>3</sup> / gである(1)のセルロース粉末、

(3) 見掛け比容積が2 cm<sup>3</sup> / g以上、4 cm<sup>3</sup> / g未満である(1)のセルロース粉末、

(4) 粒子内細孔容積が0.1 cm<sup>3</sup> / g以上、0.265 cm<sup>3</sup> / g未満である(1)から(3)のいずれかに記載のセルロース粉末、

(5) 吸水能が1.8 ~ 4.0 cm<sup>3</sup> / gである(1)のセルロース粉末、

(6) (1) ~ (5)のいずれかに記載のセルロース粉末を含む成形体、

(7) 成形体が1つ以上の活性成分を含む錠剤である(6)の成形体、

(8) 天然セルロース質物質を塩酸濃度0.05 ~ 0.3%、加水分解温度80 ~ 150、加水分解時間40 ~ 150分の条件で加水分解し、加水分解後のセルロース分散液の体積平均粒子径を70 ~ 200 μmとした後、得られた分散液を噴霧乾燥することにより、平均重合度100 - 350、重量平均粒子径30 μmより大きく、250 μm以下、見掛け比容積2 ~ 15 cm<sup>3</sup> / g、及び1% NaOH抽出時の全有機炭素量(%) - 純水抽出時の全有機炭素量(%)で定義される残留不純物由来の有機炭素量0.07を超え、0.3%以下のセルロース粉末を得る、該セルロース粉末の製造方法。

(9) 1つ以上の活性成分と、糖類、糖アルコール類、デンプン類、崩壊剤から選ばれる1つ以上の添加剤と、セルロース粉末とを含む成形体であって、硬度が50 ~ 200 N、引張強度が0.1 ~ 1.2 MPa、摩損度が0 ~ 0.5%、アセトン中での成形体直径膨潤率が0 ~ 3.3%以下である成形体。

(10) セルロース粉末を5 ~ 90重量%含む(9)の成形体。

(11) 成形体をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出される成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量が0.07を超え、0.3%以下である(9)又は(10)の成形体。

(12) 成形体をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出されるセルロース粉末中の残留不純物由来の全有機炭素量が0.07を超え、0.3%である(9)又は(10)の成形体。

【発明の効果】

【0010】

本発明のセルロース粉末は、圧縮成形性に優れ、漢方薬等のフレーバーリリースを改善したり、糖衣錠の糖衣層の発色性を改善したりすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明のセルロース粉末(実施例1 - 4)と従来のセルロース粉末(比較例1、2)について、見かけ比容積と硬度の関係を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下本発明について詳細に説明する。

【0013】

本発明のセルロース粉末は、その平均重合度が100 - 350であり、好ましくは15

10

20

30

40

50

0 - 300、さらに好ましくは180 - 250である。平均重合度を100以上とすることで成形性が向上するので好ましく、また350以下とすることで繊維性が発現することなく粉体の流動性及び崩壊性も優れるので好ましい。すなわち、平均重合度を100 ~ 350とすることで成形性、崩壊性、流動性のバランスが特に優れるので好ましい。

【0014】

本発明のセルロース粉末は重量平均粒子径が30  $\mu\text{m}$ より大きく、250  $\mu\text{m}$ 以下である必要がある。重量平均粒子径を30  $\mu\text{m}$ を超えとすることで、付着凝集性が増すことなくハンドリングが向上し、さらに流動性にも優れ、また250  $\mu\text{m}$ を以下とすることで活性成分との分離偏析が起こることなく、製剤の含量均一性を悪化させる恐れもないので好ましい。好ましくは、30  $\mu\text{m}$ より大きく、180  $\mu\text{m}$ 以下である。

10

【0015】

本発明のセルロース粉末は、見掛け比容積が2 ~ 15  $\text{cm}^3 / \text{g}$ である必要がある。好ましくは2 ~ 13  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 、さらに好ましくは2 ~ 6  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 、特に好ましくは2  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 以上、4  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 未満である。見掛け比容積が2  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 以上であると成形性が向上する。繊維性による弾性回復が発現するため、上限はせいぜい15  $\text{cm}^3 / \text{g}$ である。流動性、崩壊性が向上する点で6  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 以下が好ましく、4  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 未満がさらに好ましい。好ましくは2.3 ~ 3.8  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 、特に好ましくは3.0 ~ 3.8  $\text{cm}^3 / \text{g}$ である。

【0016】

本発明のセルロース粉末は、タッピング見掛け密度が0.2 ~ 0.6  $\text{g} / \text{cm}^3$ であることが好ましい。さらに好ましくは0.3 ~ 0.58  $\text{g} / \text{cm}^3$ 、特に好ましくは0.35 ~ 0.55  $\text{g} / \text{cm}^3$ である。タッピング見掛け密度が0.6  $\text{g} / \text{cm}^3$ 以下だと成形性が向上する。

20

【0017】

本発明のセルロース粉末は含量均一性の観点より、粉体の流動性の指標となる安息角が36°以上44°未満であることが好ましい。さらに好ましくは38° ~ 42°である。

本発明のセルロース粉末は、実質的に粒子内細孔容積を持たないことが好ましく、W02006 / 115198の測定法に準じて測定した粒子内細孔容積の値は、0.1  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 以上、0.265  $\text{cm}^3 / \text{g}$ 未満であることが好ましい。実質的に粒子内細孔を持たなくさせることで、香りの良いフレーバーまでもが吸着されることもなく、フレーバリリースの改善ができるため好ましい。

30

【0018】

本発明のセルロース粉末は、セルロース原料に残留する不純物に由来する有機炭素量が0.07を超え、0.3%以下である必要がある。好ましくは0.07を超え、0.25%、さらに好ましくは0.09 ~ 0.15%である。本発明でいう残留不純物由来の有機炭素量とは、セルロース粉末(5g)中から純水(80mL)により抽出されるセルロース粉末5gに対する全有機炭素(TOC)量と、セルロース粉末(5g)中から1%水酸化ナトリウム水溶液(80mL)により抽出されるセルロース粉末5gに対するTOC量との差(%)で定義する。1%水酸化ナトリウム水溶液で抽出されるTOC量は、セルロース粉末中に含まれるアルカリ可溶性成分と純水可溶性成分の量を反映する。このTOC量から、純水で抽出されるTOC量、すなわち純水可溶性成分を差し引くと、セルロース粉末中のアルカリ可溶性成分が求められ、これがすなわち、残留不純物由来の有機炭素量と相関する。

40

【0019】

本発明のセルロース粉末は、本発明で定義する残留不純物由来の有機炭素量が従来の製造方法で得られるセルロース粉末よりも高い。残留不純物由来の有機炭素量は、セルロース粉末中のごく微量なアルカリ可溶性成分ではあるが、驚くべきことに、この量が多いほど、圧縮成形性が高くなることを見出した。残留不純物由来の有機炭素量は、微量でありながら、個々のセルロース粉末粒子の表面に存在し、接着力を高めているものと思われる。残留不純物由来の有機炭素量を本発明の範囲内とすると、成形性が10 ~ 300%向上

50

する。また、この微量な成分が、フレーバーリリースの改善にも寄与できることを本発明者らは見出した。これはおそらく、本発明でいう残留不純物由来の有機炭素量が、臭気の強い成分を吸着し、天然物中に含まれていると考えられている香りの良いフレーバーの濃度を高め、不快な成分の臭気を改善するものと思われる。さらには、残留不純物由来の有機炭素が乳化性を有するため、糖との分散性が改善されるため、糖衣層に入れた時に、セルロース粉末が全体に分散して、糖衣層の発色性をも高めることを本発明者らは見出した。

**【 0 0 2 0 】**

本発明の残留不純物由来の有機炭素量の範囲内で、圧縮成形性、フレーバーリリースの改善、糖衣層の発色性の向上をバランスよく発現できる。

10

**【 0 0 2 1 】**

本発明のセルロース粉末は、天然セルロース質物質を、従来よりも酸濃度が低い条件下で加水分解することにより得られる。すなわち、塩酸濃度 0.05 ~ 0.3 %、反応温度 80 ~ 150、所定の反応温度に到達後、40 ~ 150 分間加水分解することにより、加水分解時にセルロース粒子中から熱水で抽出される残留不純物由来の有機炭素量と相関するセルロース粒子内部の不純物を低減させることができ、乾燥後にセルロース粒子内に残留不純物由来の上記有機炭素量を高めることが可能となり、フレーバーリリース効果も向上する。塩酸濃度が 0.05 % 以上とすることで、乾燥後のセルロース粒子内の残留不純物由来の有機炭素量が多くなりすぎることなく、成形性と水中での崩壊性とのバランスに優れ、好ましい。またフレーバーリリース効果も向上する傾向がある。塩酸濃度を 0.3 % 以下とすることで、乾燥後のセルロース粒子内の残留不純物由来の有機炭素量が増加し、本発明のフレーバーリリース改善、糖衣層の発色性改善等の効果が得られ、好ましい。塩酸濃度の好ましい範囲は、0.08 ~ 0.25 %、特に好ましくは 0.08 ~ 0.15 % である。反応温度の好ましい範囲は、100 ~ 150 であり、反応時間の好ましい範囲は、70 ~ 110 分である。

20

**【 0 0 2 2 】**

上記の加水分解条件下で、攪拌処理を施すことにより、加水分解後のセルロース分散液の体積平均粒子径を 70 ~ 200  $\mu\text{m}$  とすることが必要である。好ましくは、加水分解後のセルロース分散液の体積平均粒子径は 70 ~ 150  $\mu\text{m}$  である。該セルロース分散液を脱水後、純水で数回洗浄し、アルカリで中和した後、再び脱水することにより、固形分 20 - 50 重量%のセルロースケーキとすることが好ましい。

30

**【 0 0 2 3 】**

本発明のセルロース粉末は、上記セルロースケーキを純水で固形分 10 - 25 重量%のセルローススラリーとし、攪拌処理等により、乾燥前のセルロース分散液の体積平均粒子径を 40  $\mu\text{m}$  以上、50  $\mu\text{m}$  未満とした後、噴霧乾燥することが好ましい。40  $\mu\text{m}$  以上とすることで、乾燥後のセルロース粉末の流動性が向上し好ましい。50  $\mu\text{m}$  未満とすることで繊維性が発現せず、流動性が向上するため好ましい。

**【 0 0 2 4 】**

噴霧乾燥温度は常用される入口温度 150 ~ 300 が使用できる。

**【 0 0 2 5 】**

反応中或いはその後工程における攪拌は、セルロース繊維を短くする作用があり、攪拌力を強くすると粒子の体積平均粒子径を小さくでき、攪拌力を弱くすると体積平均粒子径を大きくできる。所望の体積平均粒子径となるよう、適宜、攪拌力を制御することで、セルロース粒子の体積平均粒子径を本発明の範囲内とすることが可能である。

40

**【 0 0 2 6 】**

攪拌力の大きさは、攪拌槽の大きさ、形状、攪拌翼の大きさ、形状、回転数、邪魔板数等を変更することで制御可能である。

**【 0 0 2 7 】**

反応後、洗浄、pH調整した乾燥前のセルロース分散液のIC（電気伝導度）は 200  $\mu\text{S}/\text{cm}$  以下であることが好ましい。200  $\mu\text{S}/\text{cm}$  以下であれば、粒子の水中での

50

分散性が向上し、崩壊性も良好となる。好ましくは $150 \mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、さらに好ましくは $100 \mu\text{S}/\text{cm}$ 以下である。セルロース分散液を調製する際には水の他、本件発明の効果を損なわない範囲であれば、有機溶媒を少量含む水であってもよい。

**【0028】**

本発明でいう天然セルロース質物質とは、木材、竹、コットン、ラミー等、セルロースを含有する天然物由来の植物性繊維質物質であり、セルロースI型の結晶構造を有しているものであることが好ましい。製造収率の観点からはこれらを精製したパルプであることが特に好ましく、セルロース含量が85%以上であることが望ましい。

**【0029】**

本発明のセルロース粉末は、吸水能が $1.8 \sim 4.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ であることが好ましい。10 10  
 $1.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以上だと糖衣掛けした後の錠剤が結着しにくくなるため好ましく、また成形性も向上するため好ましい。 $4.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以下だと糖衣掛けの液量が増加しても、乾燥効率が良好なため好ましい。繊維性が発現しにくく、流動性、崩壊性が良好となる観点で $3.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以下が好ましい。さらに好ましくは $1.8 \sim 3.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、特に好ましくは $1.8 \sim 2.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ である。

**【0030】**

本発明でいう成形体とは、本発明のセルロース粉末を含み、混合、攪拌、造粒、打錠、整粒、乾燥等の公知の方法を適宜選択して加工した成形物をいう。成形体の例としては、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、カプセル剤、トローチ剤、パップ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

**【0031】**

本発明でいう成形体は、本発明のセルロース粉末を含有していればよくその量は特に限定しないが、好ましくは成形体重量に対して1~99.9重量%である。1重量%以上では成形体の磨損や破壊を防止でき、十分な物性を付与できる。好ましくは、3重量%以上、好ましくは5重量%以上である。セルロース粉末の含有量の上限は、活性成分の効能の観点から99.9重量%以下、さらに好ましくは90重量%以下である。

**【0032】**

さらに、本発明でいう成形体は、本発明のセルロース粉末の他に、必要に応じて活性成分、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色料、甘味剤、界面活性剤等の他の添加剤を含有することも自由である。 30

**【0033】**

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、コメデンブ、コムギデンブ、トウモロコシデンブ、パレイショデンブ、部分アルファー化デンブ等のデンブ類、クロスポビドン等が挙げられる。

**【0034】**

結合剤としては、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖などの糖類、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、コンニャクマンナン、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等のセルロース類、アルファー化デンブ、デンブ糊等のデンブ類、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等、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類等が挙げられる。 40

**【0035】**

流動化剤としては含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては 50

、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、タルク等が挙げられる。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、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、1-メントールなどが挙げられる。

【0036】

香料としてはオレンジ、バニラ、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、緑茶末等が挙げられる。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、銅クロロフィリンナトリウム、酸化チタン、リポフラビンなどが挙げられる。甘味剤としてはアスパルテム、サッカリン、グ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、アマチャ末等が挙げられる。界面活性剤としては、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等が挙げられる。

10

【0037】

また本発明でいう活性成分とは、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、界面活性剤等をいい、粉体状、結晶状、油状、溶液状などいずれの形状でもよい。また溶出制御、苦味低減等の目的でコーティングを施したものであってもよい。本発明のセルロース粉末は特に、不快な臭気を有する活性成分に対して有効である。

【0038】

例えば医薬品薬効成分としては、漢方薬、生薬の他、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、眠気防止薬、鎮暈薬、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、滋養強壮剤、ビタミン剤など、経口で投与される天然物、合成医薬品であって、不快な臭気を有するものであれば対象となる。

20

【0039】

例えば、漢方薬としては、苓桂甘棗湯、明朗飲加菊花、苓桂朮甘湯、苓甘姜味辛夏仁湯、竜胆瀉肝湯、連珠飲、苓姜朮甘湯、六君子湯、立効散、苓桂味甘湯、附子人参湯、麻子仁丸、麻杏よく甘湯、木防已湯、麻杏甘石湯、麻黄湯、麻黄附子細辛湯、楊拍散、奔豚湯、補陽環五湯、よく苡仁湯、補肺湯、よく苡附子敗醬散、補中益氣湯、抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、抑肝散芍薬黄連、補氣建中湯、平胃散、分消湯、防已黄耆湯、防已茯苓湯、扶脾生脈湯、防風通聖散、附子粳米湯、茯苓瀉瀉湯、茯苓四逆湯、茯苓杏仁甘草湯、八解散、八味疝氣方、味麦地黄丸、半夏寫心湯、半夏厚朴湯、半夏散及湯、六味丸、八味地黄丸、半夏白朮天麻湯、麦門冬湯、白朮散、白朮附子湯、俳膿湯、俳膿散、俳膿散及湯、白虎加人参湯、白虎加桂枝湯、白虎湯、人参養榮湯、伏竜肝湯、附子理中湯、人参湯、茯苓飲加半夏、茯苓飲半夏厚朴湯、茯苓飲、女神散、定悸飲、知拍地黄丸、竹葉石膏湯、腸癰湯、桃核承氣湯、天王補心丸、当帰散、通導散、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、当帰四逆湯、猪苓湯合四物湯、猪苓湯、当帰芍薬散、当帰芍薬散加附子、当帰芍薬散加人参、当帰芍薬散加黄耆釣藤、釣藤散、当帰湯、丁香柿蒂湯、当帰貝母苦参丸料、調胃承氣湯、独活寄生湯、中黄膏、独活湯、治頭蒼一方、二朮湯、二陳湯、治打撲一方、大承氣湯、大柴胡湯去大黄、大柴胡湯、中建中湯、大建中湯、大半夏湯、大黄牡丹皮湯、大黄附子湯、大防風湯、大黄甘草湯、千金鷄鳴散、千金内托散、錢氏白朮散、川弓茶調散、先肝明目湯、続命湯、折衝飲、小続命湯、清肺湯、清熱補血湯、疎経活血湯、清熱補氣湯、蘇子降氣湯、清心連子飲、真武湯、神秘湯、神仙太乙膏、参苓白朮散、秦ぎょう防風湯、秦ぎょうきょう活湯、喘四君子、参蘇飲、辛夷清肺湯、清湿化痰湯、逍遙散（八味逍遙散）、消風散、清上蠲痛湯（驅風触痛湯）、椒梅湯、清上防風湯、升麻葛根湯、清暑益氣湯、小半夏加茯苓湯、生姜寫心湯、蛇床子湯、蒸眼一方、鷓鴣菜湯（三味鷓鴣菜湯）、十全太補湯、十味敗毒湯、芍薬甘草附子湯、芍薬甘草湯、潤腸湯、小建中湯、当帰建中湯、炙甘草湯、小柴胡湯、小柴胡湯加桔梗石膏、清肌安蛔湯、柿蒂湯、小承氣湯、七物降下湯、当帰飲子、四物湯、小青竜湯、小青竜湯加石膏、小青竜湯加杏仁石膏、滋腎明目湯、柴蘇飲、柴芍六君子湯、柴陷湯、三物黄芩湯、酸棗仁湯、滋陰降火湯、滋陰至宝湯、三黄寫心湯、紫雲膏、左突膏、四逆湯、四逆加人参湯、四逆散、四君子湯、柴苓湯、滋血潤腸湯、柴根牡蛎湯、柴朴湯、梔子し湯、柴胡清肝湯、梔子拍皮湯、柴胡桂皮湯、滋腎通耳湯、柴胡桂枝乾姜湯、杞菊地黄丸、香砂六君子湯、香砂平胃散、牛車腎氣丸、五虎湯、四苓湯、呉茱萸湯、五苓散、五林散、沢瀉湯、五物解毒散、五積散、柴葛解肌湯、柴葛湯加川弓辛夷、牛膝散、柴梗半夏湯、香蘇散、柴胡加竜骨牡蛎湯、厚朴生姜半夏人参甘草湯、柴胡疎肝湯、柴胡枳桔湯加五味、香砂養胃湯、帰芍二陳湯、帰耆建中湯、桂芍知母湯、きゅう帰膠艾湯、桔梗石膏、外台四物湯、堅中湯、鷄鳴散加茯苓、桂麻各半湯、桂枝加黄耆湯、桂枝加厚朴杏仁湯、桂枝加葛根湯、桂枝湯、桂枝加芍薬生姜人参湯、桂枝加芍薬大黄湯、桂枝加芍薬湯、鷄肝丸、荊芥連翹湯、桂姜草棗黄辛附湯、九味檳榔湯、驅風解毒湯、桂枝加苓朮附湯、桂枝加朮附湯、桂枝加竜骨牡蛎湯、苦参湯、桂枝芍薬知母湯、銀翹散、甲字湯、桂枝茯苓丸加よく苡仁、桂枝茯苓丸、玉屏風散、啓脾湯、杏蘇散、荊防敗毒散、響声破笛丸、甘草附子湯、甘草瀉心湯、甘草乾姜湯、加味平胃散、加味逍遙散加川弓地黄、加味四物湯、化食養脾湯、解勞湯（散）、解急蜀椒湯、加味逍遙散、葛根加朮附湯、加味解毒湯、独活葛根湯、葛根湯加川弓辛夷、葛根湯、葛根紅花湯、括呂薤白湯、括呂薤白白酒湯、葛根黄連黄芩湯、乾姜人参半夏丸、かつ香正氣散、黄耆桂枝五物湯、黄芩湯、黄耆建中湯、甘草湯、甘麦大棗湯、加減涼隔散、甘露飲、乙字湯去大黄、乙字湯、黄連湯、桔梗湯、黄連解毒湯、加味帰脾湯、帰脾湯、黄連阿膠湯、弓帰調血飲第一加減、弓帰調血飲、応鐘散、桂枝二越婢一湯加朮附、桂枝二越婢一湯、桂枝越婢湯、竹節温胆湯、加味温胆湯、温脾湯、越婢加朮湯、温胆湯、温清飲、烏苓通氣散、温経湯、烏薬順氣散、茵陳五苓散、安中散加茯苓、茵陳蒿湯、越脾加朮附湯、胃風湯、延年半夏湯、安中散等が挙げられる。原末を加工した粉末でも、原末から抽出し、濃縮乾燥して得たエキス末であっても良い。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

また、生薬としては例えば、ウイキョウ、エンゴサク、オウゴン、オウレン、ガジュツ、カンゾウ、キキョウ、キョウオウ、ケイガイ、ケイヒ、コウブシ、コウボク、サンシシ、サンシュユ、サンヤク、ジオウ、シコン、シャクヤク、シユクシャ、ショウキョウ、カ

ンキョウ、センキュウ、ソウジュツ、ソヨウ、ダイオウ、タイソウ、タクシャ、チョウジ、チンピ、トウキ、トチュウ、ニンジン、ハッカ、ハンゲ、ビャクジュツ、ブクリョウ、ブシ、ボウフウ、ポタンピ、ボレイ、マオウ、リョウキョウ、レンギョウ、ロクジョウ等が挙げられ、防風通聖散の含有成分は、マオウ (*Ephedra sinica* Stapf, *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer, *Ephedra equisetina* Bunge)、カンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer, *Glycyrrhiza glabra* Linne)、ショウキョウ (*Zingiber officinale* Roscoe)、ケイガイ (*Schizonepeta tenuifolia* Briquet)、レンギョウ (*Forsythia suspense* Vahl, *Forsythia viridissima* Lindley)、トウキ (*Angelica acutiloba* Kitagawa, *Angelica acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino)、シャクヤク (*Paeonia lactiflora* Pallas)、センキュウ (*Cnidium officinale* Makino)、サンシン (*Gardenia jasminoides* Ellis)、ハッカ (*Mentha arvensis* Linne var. *piperascens* Malinvaud)、ボウフウ (*Saposhnikovia divaricata* Schischkin)、ダイオウ (*Rheum palmatum* Linne, *Rheum tanguticum* Maximowicz, *Rheum officinale* Baillon, *Rheum coreanum* Nakai 又はそれらの種間雑種)、ビャクジュツ (*Atractylodes japonica* Koidzumi ex Kitamura, *Atractylodes ovata* De Candolle)、キキョウ (*Platycodon grandiflorum* A. De Candolle)、オウゴン (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 等である。原末を加工した粉末でも、原末から抽出し、濃縮乾燥して得たエキス末であっても良い。

10

20

30

40

50

#### 【0041】

本発明の成形体に含まれる活性成分の量は成形体重量に対して好ましくは0.01~99重量%である。活性成分が0.01重量%以上であれば、十分な薬効が期待できる。また99重量%以下であれば、賦形剤量が十分であり、成形体の磨損や破壊などを防止でき、満足する物性を成形体に付与できる。

#### 【0042】

本発明でいう錠剤とは、本発明のセルロース粉末と、必要に応じて他の添加剤を含んだものであって、直接打錠法、顆粒圧縮法、後末法のいずれかで得られうる成形体をいい、その中でも直接打錠法により得られた錠剤が特に好ましい。

#### 【0043】

本発明の成形体、好ましくは錠剤のうち、1つ以上の活性成分と、糖類、糖アルコール類、デンプン類、崩壊剤から選ばれる1つ以上の添加剤を含む場合、本発明のセルロース粉末を配合すると、硬度が50~200N、引張強度が0.1~12MPa、摩損度が0~0.5%、アセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率が0~3.3%の成形体好ましくは錠剤が得られる。成形体、好ましくは錠剤中のセルロース粉末の配合量としては、5~90重量%が好ましい。5~90重量%の範囲であると上記物性のバランスが取れるため好ましい。

#### 【0044】

本願のセルロース粉末を、成形体、好ましくは錠剤に配合すると、上記の硬度、引張強度、摩損度であり、かつアセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率が0~3.3%の錠剤となりうる。アセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率は、好ましくは、0~3%、さらに好ましくは、0~2%である。アセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率が0~3.3%の範囲であると硬度、引張強度、摩損度のバランスが取れるため好ましい。

## 【 0 0 4 5 】

アセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率は、成形体、好ましくは錠剤をアセトン（25）に60秒浸漬する前後での、成形体（錠剤）直径（mm）の変化率で定義され、次式により算出する。

$$\text{成形体（錠剤）直径膨潤率（\%）} = [ (\text{アセトン浸漬後の成形体（錠剤）直径} - \text{アセトン浸漬前の成形体（錠剤）直径}) / \text{アセトン浸漬前の成形体（錠剤）直径} ] \times 100$$

本発明のセルロース粉末は成形性が高いため、アセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率が小さいという特徴を有する。薬物の成形性は乏しいものが多く、成形体、好ましくは錠剤内の薬物含量が高くなると、薬物の物性を反映して、硬度が低く、摩損しやすい成形体（錠剤）となり、成形性が不十分なセルロース粉末では、成形体、好ましくは錠剤の硬度が50N以上、摩損度が0.5%以下とできない場合があるが、本発明のセルロース粉末を使用すると実用的な硬度、摩損度の、成形体、好ましくは錠剤への付与が可能である。成形体、好ましくは錠剤内の薬物含量の好ましい範囲としては、30～90質量%、好ましくは50～80質量%である。30～90質量%の範囲であると硬度、摩損度の点から好ましい。

## 【 0 0 4 6 】

アセトン中での成形体、好ましくは錠剤の直径膨潤率が0～3.3%であれば、速やかな崩壊性、溶出性を成形体、好ましくは錠剤に付与できる。また、成形体、好ましくは錠剤をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出される成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量又はセルロース粉末中の残留不純物由来の全有機炭素量は、0.07を超え、0.3%以下であることが好ましい。0.07を超え、0.3%以下の範囲であると成形性の点から好ましい。更に、0.09～0.15%の範囲であると、不快な臭い抑制、白色度、光沢の点から好ましい。

## 【 0 0 4 7 】

成形体、好ましくは錠剤残渣の残留不純物由来の全有機炭素量は、成形体残渣中から純水（80mL）により抽出される、成形体残渣に対する全有機炭素（TOC）量と、成形体残渣中から1%水酸化ナトリウム水溶液（80mL）により抽出される、成形体残渣に対するTOC量との差（%）で定義する。成形体残渣がセルロース粉末である場合には、成形体残渣は純水で十分に洗浄されているため、成形体残渣の純水抽出時の全有機炭素量（%）はゼロに近くなり、成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量は、1%NaOH抽出時の全有機炭素量（%）にほぼ等しくなる。純水抽出時の全有機炭素量（%）が検出される場合は、純水洗浄による不純物の除去が不十分であるか、乾燥による残留アセトン及びエタノールの除去が不十分であることが考えられるため、抽出する純水量を1.3～2倍の範囲で増やすか、乾燥温度を100～120、乾燥時間を3～5hrの範囲で調整する。成形体をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出される成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量は、次の手順で確認が可能である。

## 【 0 0 4 8 】

(i) 成形体120gを500mlビーカーに入れ、アセトン300gを加え、成形体片が認められなくなるまでスターラーで攪拌した後、吸引ろ過（ブフナー漏斗、定量分析用紙、5C、直径110mmを使用）する。成形体片を認める場合には、10分間、超音波処理をした後に30分間攪拌する。成形体片が認められなくなるまで繰り返す。

(ii) ろ紙上の残渣にエタノール100mLを加え、残渣をスパチュラで良くかき混ぜ、吸引ろ過する（この操作を3回繰り返す）。(i)、(ii)の操作により、水難溶性成分を除去する。

(iii) 純水1000mL中に(ii)の残渣を入れ、10分間スターラーで攪拌した後、吸引ろ過する。

(iv) (iii)の残渣を、純水600mL中に入れ、10分間スターラーで攪拌した後、吸引ろ過する。

10

20

30

40

50

(v) 純水1000 mL中に(i v)の残渣を入れ、スターラーで攪拌しながら、80 ~ 100 で30分間加熱する。20 ~ 30 に冷却した後、 $\alpha$ -アミラーゼを5  $\mu$ g / L 加え、37 で30分間攪拌した後、吸引ろ過する。

(v i) (v)の残渣にエタノール150 mLを加え、残渣をスパチュラで良くかき混ぜ、吸引ろ過する(この操作を3回繰り返す)。(i i i) ~ (v i)の操作により、水溶性成分とデンプン類を除去する。水溶性成分には糖類、糖アルコール類が含まれ、公知の方法で定量できる。

(v i i) ろ紙上の残渣を濾紙から掻き落とし、シャーレに入れ、室温(20 ~ 30 )でエタノール臭がなくなるまで乾燥後、100 で3時間乾燥し測定用試料とする。

(v i i i) 乾燥残渣約2 gを測定用セルに入れ、近赤外分光法にて吸収スペクトルを測定する(装置名: Infra Analyzer 500、メーカー名: BRAN+LUBBE)。1692 nmにNIR吸収スペクトルの2次微分値のピークを検出する場合は、下式により、成形体残渣中のセルロース粉末含有率(C; %)を計算する。

$$\cdot C(\%) = \text{NIR 2次微分スペクトル強度の値} \times 316583 + 95.588$$

1692 nmにNIR吸収スペクトルの2次微分値のピークがある場合は、セルロース粉末以外にクロスポビドンの残渣が含まれている。乾燥残渣中のセルロース粉末の含有率を特定するため、上記の式を用いる。(i)の成形体の代わりに、セルロース粉末/クロスポビドン = 100/0、50/50、0/100の3つの組成粉末を調製し、(i) ~ (v i i)の操作を経て乾燥残渣を得、Infra Analyzer 500(メーカー名: BRAN+LUBBE)を用いてNIR 2次微分スペクトル強度を測定し、3点の検量線から上記式の係数を求めることができる。

1692 nmにNIR吸収スペクトルの2次微分値のピークを検出しない場合、乾燥残渣から純水(80 mL)により抽出される、乾燥残渣に対する全有機炭素(TOC)量が0.0%である場合には、乾燥残渣はセルロース粉末のみからなる。0.0%を超えるときは、デンプン、クロスポビドン以外の崩壊剤を含有している場合があるため、それらを除去するため、乾燥残渣を純水50 mLで分散し、目開き10  $\mu$ mの篩を通し、セルロース粉末以外の粒子を除去した後、ろ液を蒸発乾固して(i x)の乾燥残渣とする。それでもなお、残渣の純水抽出時の全有機炭素量(%)が0.0%を超える場合は、純水50 mLで分散(必要に応じて超音波処理、ホモジナイザー処理をしても良い)し、2000 Gで遠心分離した上澄みを蒸発乾固して(i x)の乾燥残渣とする。

(i x) < (v i i i)で1692 nmにNIR吸収スペクトルの2次微分値のピークを検出する場合 >

乾燥残渣(A; g、4 ~ 4.5 gが目安)を秤量し、80 mLの1% NaOH中に入れ、スターラーで5分間攪拌後、吸引ろ過する。ろ液を採取し体積(X; mL)を測定する。ろ液は塩酸で酸性(pH 2 - 3)とし、全有機炭素計(島津製作所製、TOC-VCSH、TC-IC法を使用)で全有機炭素量(TOC<sub>1% NaOH</sub>; mg/L)を測定する。残渣は純水で十分に洗浄されていることから、純水抽出時の全有機炭素量(%)はゼロと見なせるため、残渣に含まれるセルロース粉末中の残留不純物由来の有機炭素量は1% NaOH抽出時の全有機炭素量(%)に等しくなる。以下に従い算出する。

$$\cdot \text{成形体から抽出した残渣中のセルロース粉末残渣量}(B; g) = A \times C / 100$$

$$\cdot \text{セルロース粉末残渣中の全有機炭素量}(Y; mg) = (TOC_{1\% NaOH} / 1000) \times X - 0.4 / 100 \times (A - B) \times 1000$$

上記の係数0.4は、(i)の成形体をクロスポビドンの粉末2.5 gとし、(v i i)までの処理を経て得た乾燥残渣を用い、80 mLの1% NaOHで抽出した時の全有機炭素量(%)である。

・成形体をアセトン洗浄、エタノール洗浄、純水洗浄、エタノール洗浄を経て抽出される成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量(%)

$$= Y / (1000 \times B) \times 100 = Y / (10 \times B)$$

< v i i i)で1692 nmにNIR吸収スペクトルの2次微分値のピークを検出しない場合 >

10

20

30

40

50

乾燥残渣（純水で抽出する場合は  $A_{H_2O}$  ; g、1% NaOH 水溶液で抽出する場合は  $A_{1\% NaOH}$  ; g）を秤量し、純水又は1% NaOH 水溶液 80 mL を加えて、ピーカー中で5分間攪拌（スターラー使用）後、吸引ろ過（定量分析用ろ紙、5C、直径110 mm を使用）により乾燥残渣を除去しろ液を得る。ろ液全量の体積を測定（純水を用いた場合の全量を  $V_{H_2O}$ 、1% NaOH を用いた場合の全量を  $V_{1\% NaOH}$  ; mL）後、塩酸で酸性（pH 2 - 3）とし、全有機炭素計（島津製作所製、TOC-VCSH、TC-IC法を使用）で全有機炭素量（TOC ; mg / L）を測定した。純水を用いた場合のTOCを  $TOC_{H_2O}$ 、1% NaOH を用いた場合のTOCを  $TOC_{1\% NaOH}$  とする。成形体残渣の残留不純物由来の有機炭素量は下式により算出する。

・成形体残渣の残留不純物由来の全有機炭素量（%） = 1% NaOH 抽出時の全有機炭素量（%） - 純水抽出時の全有機炭素量（%）

・1% NaOH 抽出時の全有機炭素量（%）：

$$= [ ( TOC_{1\% NaOH} ( mg / L ) / 1000 ) \times V_{1\% NaOH} ( mL ) ] / A_{1\% NaOH} \times 1000 ( mg ) \times 100$$

・純水抽出時の全有機炭素量（%）：

$$= [ ( TOC_{H_2O} ( mg / L ) / 1000 ) \times V_{H_2O} ( mL ) ] / A_{H_2O} \times 1000 ( mg ) \times 100$$

【0049】

また本発明のセルロース粉末は、糖衣錠においては糖衣の補強剤、押出造粒における押出性改善剤、破碎造粒、流動層造粒、高速攪拌造粒、転動流動造粒等における造粒助剤等の目的で湿式造粒においても使用することができ、顆粒剤や打錠用の顆粒を調製することが可能である。打錠用顆粒の調製には乾式造粒法を用いてもよい。さらにこのように公知の方法で得られた打錠用顆粒に本発明のセルロース粉末を添加して圧縮成型する方法（後末法）で錠剤化することも可能である。本発明のセルロース粉末は吸水性が高く、水溶解度の高い医薬品活性成分を造粒する場合にも造粒速度を遅くするために粗大粒子の発生を低減して造粒収率を高めることに寄与する。また本発明のセルロース粉末は粒子密度が低いため造粒物が嵩高く、圧縮成形性の高い打錠用顆粒を得ることに寄与する。またブロッキング防止、流動性改善等の目的で散剤に配合したり、充填性改善の目的等でカプセル剤に配合することも可能である。

【実施例】

【0050】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、これらは本発明の範囲を制限しない。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) 平均重合度（-）

第15改正日本薬局方、結晶セルロースの確認試験（3）に記載された銅エチレンジアミン溶液粘度法により測定した値。

2) 乾燥減量（%）

粉末1gを105℃、3時間乾燥し、重量減少量を重量百分率で表した。

3) セルロース分散液中のセルロース粒子の体積平均粒子径（ $\mu m$ ）

加水分解後のセルロース分散液又は、乾燥前のセルロース分散液の粒子径は以下の手順で求めた。セルロース分散液を鏡検台上に滴下し、スライドガラスを載せて乾燥させた後、マイクロスコブを用いて光学顕微鏡像を撮影した。光学顕微鏡増は画像解析処理し（株）インタークエスト製、装置：Hyper 700、ソフトウェア：Image hyper）、粒子に外接する長方形のうち面積が最小となる長方形の長辺を求め、累積個数50%粒子径を体積平均粒子径とした。少なくとも100個以上の粒子について画像解析処理した。

4) セルロース粉末の重量平均粒子径（ $\mu m$ ）

粉体試料の重量平均粒子径はロータップ式篩振盪機（平工作所製シーブシェーカー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。

5) 見掛け比容積 ( $\text{cm}^3 / \text{g}$ )

100  $\text{cm}^3$  のガラス製メスシリンダーに、粉体試料を定量フィーダーなどを用い、2 - 3分かけて粗充填し、粉体層上面を筆のような軟らかい刷毛で水平にならしその容積を読みとりこれを粉体試料の重量で除して求めた。粉体の重量は容積が70 - 100  $\text{cm}^3$  程度になるように適宜決定した。

6) 見掛けタッピング密度 ( $\text{g} / \text{cm}^3$ )

市販粉体物性測定機 (ホソカワミクロン製、パウダーテスターPT-R型) を用い、100  $\text{cm}^3$  カップに粉体を充填し、180回タッピングした後、カップの体積を、カップに充填されて残る粉体層の重量で除して求めた。

7) 粒子内細孔容積 ( $\text{cm}^3 / \text{g}$ )

島津製作所 (株) 製、オートポア9520型 (商品名) 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20 kPaの測定により、得られた細孔分布から、細孔径0.1 ~ 15  $\mu\text{m}$  の範囲の合計容積を粒子内細孔容積とした。

## 8) 残留不純物由来の有機炭素量 (%)

セルロース粉末 (W; mg、5000 mgを目安) に純水又は1% NaOH水溶液80 mLを加えて、ビーカー中で5分間攪拌 (スターラー使用) 後、吸引ろ過 (定量分析用ろ紙、5C、直径110 mmを使用) によりセルロース粉末を除去しろ液を得た。ろ液全量の体積を測定 (水を用いた場合の全量を  $V_{\text{H}_2\text{O}}$ 、1% NaOHを用いた場合の全量を  $V_{1\% \text{NaOH}}$ ; mL) 後、塩酸で酸性 (pH 2 - 3) とし、全有機炭素計 (島津製作所製、TOC-VCSH、TC-IC法を使用) で全有機炭素量 (TOC; mg/L) を測定した。純水を用いた場合のTOCを  $\text{TOC}_{\text{H}_2\text{O}}$ 、1% NaOHを用いた場合のTOCを  $\text{TOC}_{1\% \text{NaOH}}$  とする。残留不純物由来の有機炭素量は下式により算出した。

・残留不純物由来の有機炭素量 (%) = 1% NaOH抽出時の全有機炭素量 (%) - 純水抽出時の全有機炭素量 (%)

・1% NaOH抽出時の全有機炭素量 (%) :

= [ (  $\text{TOC}_{1\% \text{NaOH}}$  (mg/L) / 1000 )  $\times$   $V_{1\% \text{NaOH}}$  (mL) ] / W (mg)  $\times$  100

・純水抽出時の全有機炭素量 (%) :

= [ (  $\text{TOC}_{\text{H}_2\text{O}}$  (mg/L) / 1000 )  $\times$   $V_{\text{H}_2\text{O}}$  (mL) ] / W (mg)  $\times$  100

9) 吸水能 ( $\text{cm}^3 / \text{g}$ )

セルロース粉末2 g (乾燥物換算) に純水を滴下し、必要に応じて、セルロース粉末が滴下した水となじむようにヘラ等で練りながら、表面に水が染み出る点を終点として滴下した純水量 (V) を求めた。吸水能は下式により算出した。3回測定値の平均値を用いた。

吸水能 ( $\text{cm}^3 / \text{g}$ ) =  $V / 2$

10) 安息角 ( $^\circ$ )

杉原式安息角測定器 (スリットサイズ奥行10  $\times$  幅50  $\times$  高さ140 mm、幅50 mmの位置に分度器を設置) を使用し、セルロース粉末を定量フィーダーにて3 g/分の速度でスリットに投下した際の動的自流動性を測定した。装置底部とセルロース粉末の形成層との角度が安息角である。

## 11) 硬度 (N)

円柱状成形体或いは錠剤をシュロインゲル硬度計 (フロイント産業 (株) 製、6D型) を用いて、円柱状成形体或いは錠剤の直径方向に荷重を加え、破壊したときの荷重を測定した。試料5個の数平均で示した。セルロース粉末100%の円柱状成形体は以下のようにして作製した。試料0.5 gを、臼 (菊水製作所製、材質SUK2, 3を使用) に入れ、直径1.13 cm (底面積が1  $\text{cm}^2$ ) の平面杵 (菊水製作所製、材質SUK2, 3を使用) で10 MPaで圧縮し、その応力を10秒間保持し円柱状成形体を作製した (圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1Aを使用し、圧縮速度は10  $\text{cm} / \text{min}$

10

20

30

40

50

程度とした)。実用的な硬度は直径 8 mm の錠剤の場合は、50 N 以上、直径 9 mm 以上の錠剤の場合は、70 N 以上である。

#### 12) 引張強度 (MPa)

錠剤の硬度：H (N)、錠剤の直径 (カプレット錠などは最大径を用いる)：D (mm)、錠剤の厚み：T (mm) を求め、下式で算出した。

引張強度 (MPa) =  $2 \times H \div (3.14 \times D \times T)$

#### 13) 錠剤の摩損度 (%)

錠剤 20 個の重量 (W<sub>a</sub>) を測定し、これを錠剤摩損度試験器 (PTFR-A、PHARMA TEST 製) に入れ、25 rpm、4 分間回転した後、錠剤に付着している微粉を取り除き、再度重量を測定し (W<sub>b</sub>)、(7) 式より計算した。

摩損度 =  $100 \times (W_a - W_b) / W_a$

実用上の使用に耐える錠剤とするには摩損度が 0.5 % 以下である必要がある。

#### 14) 錠剤の官能評価

防風通聖散エキス単独又は、防風通聖散を含有する錠剤 20 個を 100 mL ガラス製密栓瓶に入れ 30 分間経過後、開栓した際の臭いの評価を行った。臭いに敏感なパネラー 10 名に、防風通聖散乾燥エキス単独の臭いを 3 とした時、5 段階で評価した。数値が大きいほど不快な臭いが低減されており、芳香臭が強くなる傾向にあった。また、防風通聖散乾燥エキス単独の臭いが単にマスキングされ、臭気が薄まっただけのものを「0」とした。

#### 15) 錠剤の白色度 (%)

分光式色彩計 (SE-2000、日本電色工業製) により L、a、b の値を求め以下の式により算出した。

白色度 =  $100 - [(100 - L)^2 + (a^2 + b^2)]^{0.5}$

L：明るさ      a：彩度 (緑～赤)      b：彩度 (青～黄)

#### 16) 錠剤の光沢

光沢評価は目視にて行い、以下の 4 段階で評価した。

：全体的に艶がある

：大部分に艶がある

：一部に艶がある

x：艶なし

#### 【0051】

(実施例 1)

市販 SP パルプ (重合度 1030、レベルオフ重合度は 220) 2 kg を細断し、0.05 % 塩酸水溶液 30 L 中に入れ、低速型攪拌機 (池袋珪瑯工業 (株) 製、30 L GL 反応器、翼径約 30 cm) で攪拌 (攪拌速度 234 rpm) しながら、145 で 70 分加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに 70 L の純水で 4 回洗浄し、アンモニア水で中和後、90 L のポリバケツに入れ純水を加え、スリーワンモーター (HEIDON 製、タイプ BLh 1200、8 M/M、翼径約 10 cm) で攪拌 (攪拌速度 500 rpm) しながら濃度 16 % のセルロース分散液とした (pH; 7.8、IC; 55 μS/cm)。

#### 【0052】

これを噴霧乾燥 (液供給速度 6 L/hr、入口温度 180 ~ 220、出口温度 50 ~ 70) してセルロース粉末 A (乾燥減量 4.0 %) を得た。セルロース粉末 A の物性及びセルロース粉末 A 100 % を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

#### 【0053】

(実施例 2)

市販 SP パルプ (重合度 1030、レベルオフ重合度は 200) 2 kg を細断し、0.08 % 塩酸水溶液 30 L 中に入れ、低速型攪拌機 (池袋珪瑯工業 (株) 製、30 L GL 反応器、翼径約 30 cm) で攪拌 (攪拌速度 234 rpm) しながら、140、110 分加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに 7

10

20

30

40

50

0 Lの純水で4回洗浄し、アンモニア水で中和後、90 Lのポリバケツに入れ純水を加え、スリーワンモーター（HEIDON製、タイプBLh1200、8M/M、翼径約10 cm）で攪拌（攪拌速度500 rpm）しながら濃度18%のセルロース分散液とした（pH；7.5、IC；60 μS/cm）。

【0054】

これを噴霧乾燥（液供給速度6 L/hr、入口温度180～220、出口温度50～70）してセルロース粉末B（乾燥減量3.5%）を得た。セルロース粉末Bの物性及びセルロース粉末B100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。

【0055】

（実施例3）

市販KPパルプ（重合度1030、レベルオフ重合度は190）2 kgを細断し、0.10%塩酸水溶液30 L中に入れ、低速型攪拌機（池袋珪瑯工業（株）製、30 L GL反応器、翼径約30 cm）で攪拌（攪拌速度234 rpm）しながら、135、100分加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに70 Lの純水で4回洗浄し、アンモニア水で中和後、90 Lのポリバケツに入れ純水を加え、スリーワンモーター（HEIDON製、タイプBLh1200、8M/M、翼径約10 cm）で攪拌（攪拌速度500 rpm）しながら濃度19%のセルロース分散液とした（pH；7.5、IC；50 μS/cm）。

【0056】

これを噴霧乾燥（液供給速度6 L/hr、入口温度180～220、出口温度50～70）してセルロース粉末C（乾燥減量3.3%）を得た。セルロース粉末Cの物性及びセルロース粉末C100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。

【0057】

（実施例4）

市販KPパルプ（重合度1030、レベルオフ重合度は130）2 kgを細断し、0.15%塩酸水溶液30 L中に入れ、低速型攪拌機（池袋珪瑯工業（株）製、30 L GL反応器、翼径約30 cm）で攪拌（攪拌速度80 rpm）しながら、110、105分加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに70 Lの純水で4回洗浄し、アンモニア水で中和後、90 Lのポリバケツに入れ純水を加え、スリーワンモーター（HEIDON製、タイプBLh1200、8M/M、翼径約10 cm）で攪拌（攪拌速度500 rpm）しながら濃度19%のセルロース分散液とした（pH；7.5、IC；65 μS/cm）。

【0058】

これを噴霧乾燥（液供給速度6 L/hr、入口温度180～220、出口温度50～70）してセルロース粉末D（乾燥減量3.2%）を得た。セルロース粉末Dの物性及びセルロース粉末D100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。

【0059】

本願のセルロース粉末（実施例1～4）は、図1に示すように、同じ見掛け比容積であっても、従来のセルロース粉末（比較例1、2）より2～3割ほど成形性が高いという特徴を有している。

【0060】

（実施例5）

塩酸濃度を0.16%とした以外は、実施例3と同様に操作し、セルロース粉末Eを得た。

【0061】

セルロース粉末Eの物性及びセルロース粉末E100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。

【0062】

（実施例6）

加水分解時間を120分とした以外は、実施例3と同様に操作し、セルロース粉末Fを

10

20

30

40

50

得た。

セルロース粉末 F の物性及びセルロース粉末 F 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

【0063】

(実施例 7)

加水分解時間を 60 分とした以外は、実施例 3 と同様に操作し、セルロース粉末 G を得た。

セルロース粉末 G の物性及びセルロース粉末 G 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

【0064】

(実施例 8)

加水分解温度を 90 とした以外は、実施例 3 と同様に操作し、セルロース粉末 H を得た。

セルロース粉末 H の物性及びセルロース粉末 H 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

(実施例 9)

加水分解時間を 45 分とした以外は、実施例 1 と同様に操作し、セルロース粉末 I を得た。

セルロース粉末 I の物性及びセルロース粉末 I 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

(実施例 10)

塩酸濃度を 0.28%、加水分解温度を 110、加水分解時間を 60 分とした以外は、実施例 2 と同様に操作し、セルロース粉末 J を得た。

セルロース粉末 J の物性及びセルロース粉末 J 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

(実施例 11)

塩酸濃度を 0.08%、加水分解温度を 135、加水分解時間を 80 分とした以外は、実施例 3 と同様に操作し、セルロース粉末 K を得た。

セルロース粉末 K の物性及びセルロース粉末 K 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

【0065】

(比較例 1)

市販 SP パルプ (重合度 1030、レベルオフ重合度は 220) 2kg を細断し、0.14N (0.49%) 塩酸水溶液 30L、121、1 時間の条件で加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに 70L の純水で 4 回洗浄し、アンモニア水で中和後、90L のポリバケツに入れ、スリーワンモーターで攪拌しながら濃度 17% のセルロース分散液を得た (pH; 6.4、IC; 64  $\mu$ S/cm)。

【0066】

これを噴霧乾燥 (液供給速度 6L/hr、入口温度 180~220、出口温度 70) 後、325メッシュ篩で粗大粒子を除きセルロース粉末 L (乾燥減量 4.1%、特公昭 40-26274 号公報の実施例 1 に相当) を得た。セルロース粉末 L の物性及びセルロース粉末 L 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

【0067】

(比較例 2)

市販 KP パルプ (重合度 840、レベルオフ重合度 145) を 0.7% 塩酸水溶液中で、125、150 分間加水分解した後、加水分解残渣を中和、洗浄、濾過して湿ケーキとし、ニーダー中で十分磨砕した後、容積比で 1 倍のエタノールを加え、圧搾濾過した後風乾した。乾燥粉末はハンマーミルで粉砕し 40メッシュ篩で粗大粒子を除きセルロース粉末 M (乾燥重量 3.0%、特開昭 56-2047 号公報の実施例 1 に相当) を得た。セルロース粉末 M の物性及びセルロース粉末 M 100% を圧縮して得られた円柱状成形体の

10

20

30

40

50

物性を表 1 に示す。

【 0 0 6 8 】

( 比較例 3 )

加水分解温度を 1 6 0 とした以外は、実施例 3 と同様に操作し、セルロース粉末 N を得た。セルロース粉末 N の物性及びセルロース粉末 N 1 0 0 % を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

( 比較例 4 )

加水分解温度を 9 0 、加水分解時間を 5 0 分とした以外は、実施例 3 と同様に操作し、セルロース粉末 O を得た。セルロース粉末 O の物性及びセルロース粉末 O 1 0 0 % を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

10

( 比較例 5 )

加水分解温度を 2 5 、加水分解時間を 3 0 分とした以外は、実施例 1 と同様に操作し、セルロース粉末 P を得た。セルロース粉末 P の物性及びセルロース粉末 P 1 0 0 % を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

( 比較例 6 )

塩酸濃度を 0 . 5 0 % 、加水分解温度を 9 0 、加水分解時間を 3 5 分とした以外は、実施例 2 と同様に操作し、セルロース粉末 Q を得た。セルロース粉末 Q の物性及びセルロース粉末 Q 1 0 0 % を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

【 表 1 】

セルロース粉末	反応条件			セルロース分散液の物性		セルロース粉末の物性								セルロース粉末100%の円柱状成形体 硬度(N)
	塩酸濃度 (%)	加水分解温度 (°C)	加水分解時間 (分)	反応後の体積平均粒子径 (μm)	乾燥前の体積平均粒子径 (μm)	平均重合度 (-)	重量平均粒子径 (μm)	見掛け比容積 (cm³/g)	タッピング密度 (g/cm³)	安息角 (°)	残留不純物由来の有機炭素量 (%)	粒子内孔容積 (cm³/g)	吸水能 (cm³/g)	
1	0.05	145	70	146	49	280	40	3.9	0.32	43	0.145	0.25	30	75
2	0.08	140	110	120	47	200	80	3.3	0.45	38	0.131	0.21	2.5	70
3	0.10	135	100	115	45	190	50	3.1	0.51	42	0.116	0.20	2.3	65
4	0.15	110	105	70	40	130	240	2.6	0.59	36	0.090	0.12	1.8	55
5	0.16	135	100	65	38	120	56	2.5	0.58	38	0.085	0.21	1.9	48
6	0.10	135	120	80	43	180	44	2.5	0.61	37	0.080	0.19	1.8	47
7	0.10	135	60	151	55	180	59	4.2	0.29	48	0.152	0.20	3.5	88
8	0.10	90	100	180	65	330	70	5.0	0.22	54	0.164	0.22	4.0	90
9	0.05	145	45	156	54	330	40	10.0	0.21	56	0.291	0.15	3.9	100
10	0.28	110	60	120	47	185	45	3.4	0.55	45	0.160	0.19	2.4	70
11	0.08	135	80	123	44	200	80	4.5	0.35	38	0.248	0.21	2.5	85
1	0.49	121	60	65	30	220	49	3.1	0.41	44	0.070	0.24	2.2	41
2	0.70	125	150	50	25	145	40	2.0	0.63	35	0.062	0.18	1.9	35
3	0.10	160	100	63	28	170	45	1.9	0.61	48	0.063	0.18	1.8	32
4	0.10	90	50	210	75	400	35	15.1	0.12	63	0.330	0.22	4.5	38
5	0.05	25	30	294	110	580	210	18.0	0.08	65	0.420	0.18	5.5	31
6	0.50	90	35	170	75	360	90	14.1	0.19	59	0.341	0.19	4.3	42

表1

10

20

30

40

50

## (実施例 1 2)

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業製) : 250 g、セルロース粉末 A : 500 g、噴霧乾燥乳糖 : 220 g (スーパータブ、DMV製)、アルファー化デンプン「Swelstar」PD-1 (旭化成ケミカルズ製) : 30 g を3分間ポリ袋中で混合し、植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 10 g を加え、さらにポリ袋中で30秒混合した。ロータリー打錠機 (「クリーンプレス・コレクト12HUK」 (商品名) 菊水製作所製) で打錠し、打錠圧5 kNで重量200 mg、直径8 mm、12 Rの錠剤をオープンフィーダー、ターンテーブル回転数54 rpmにて作製した。得られた錠剤の物性を表2に示す。

## 【0070】

10

## (実施例 1 3 ~ 2 2)

セルロース粉末を B ~ K とする以外は実施例 1 2 と同様に操作した。得られた錠剤の物性を表2に示す。

本発明のセルロース粉末は、実用的な硬度40 N以上、実用的な摩損度0.5%以下を満たした。さらに残留不純物由来の有機炭素量が0.09~0.15%のものについては、芳香臭を強くする効果があり、不快な臭いを抑制できることがわかった。

## 【0071】

## (比較例 7 ~ 1 2)

セルロース粉末を L ~ Q とする以外は実施例 1 2 と同様に操作した。得られた錠剤の物性を表2に示す。

20

## 【0072】

いずれも、本発明のセルロース粉末より、硬度、摩損度の点で劣った。また、臭気抑制の点で本発明のセルロース粉末を上回るものはなかった。セルロース粉末 O ~ Q は、残留不純物由来の有機炭素量が多すぎるためか、臭気はマスキングされてはいるものの、臭気が薄まっただけであり、臭気の改善効果は見られなかった。

## 【表 2】

表2

		セルロース粉末	直打錠					錠剤直径膨潤率(%)	錠剤残渣の残留不純物由来の全有機炭素量(%)
			硬度(N)	引張強度(MPa)	摩損度(%)	臭気官能試験			
実施例	12	A	85	2.6	0.19	4	1.5	0.144	
	13	B	76	2.4	0.25	5	1.7	0.131	
	14	C	67	2.1	0.41	5	1.8	0.115	
	15	D	55	1.4	0.45	4	2.5	0.090	
	16	E	52	1.3	0.47	3	2.7	0.085	
	17	F	51	1.3	0.49	3	2	0.081	
	18	G	92	2.9	0.11	3	1.2	0.152	
	19	H	100	3.1	0.08	3	0.9	0.164	
	20	I	125	3.9	0.04	2	0.7	0.292	
	21	J	74	2.3	0.31	3	1.6	0.159	
	22	K	90	2.8	0.15	2	1.3	0.248	
比較例	7	L	39	1.2	0.65	3	3.4	0.068	
	8	M	31	1.0	0.80	3	3.4	0.062	
	9	N	29	0.9	1.01	3	3.4	0.062	
	10	O	38	1.2	0.71	0	3.5	0.331	
	11	P	30	0.9	0.98	0	4.1	0.420	
	12	Q	35	1.1	0.62	0	3.5	0.340	

30

40

## 【0073】

## (実施例 2 3)

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業製) : 1120 g、セルロース粉末 A : 400 g、アルファー化デンプン「Swelstar」PD-1 (旭化成ケミカルズ製) : 80 g をパーティクルグラニューレーター (VG-10、パウレック製) に入れ、攪拌 (イン

50

ペラー：280rpm、クロススクリー：3000rpm)しながら、6% HPC-L水溶液200gを加え3分間練合し造粒顆粒を得た。造粒顆粒は乾燥後、1410 $\mu$ m篩で篩過し、打錠用顆粒とした。打錠用顆粒1000gに植物性ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業)：10gを加え、ポリ袋中にて30秒混合した後、ロータリー打錠機(「クリーンプレス・コレクト12HUK」(商品名)菊水製作所製)で打錠した(打錠圧10kN、重量380mg、直径9.5mm、オープンフィーダー、ターンテーブル回転数54rpm)。得られた錠剤の物性を表3に示す。

## 【0074】

(実施例24~30)

セルロース粉末をB~H、6% HPC-L水溶液量をセルロース粉末B：180g、C：170g、D：120g、E：120g、F：120g、G：200g、H：220gとする以外は実施例23と同様に操作した。得られた錠剤の物性を表3に示す。

## 【0075】

(比較例13~15)

セルロース粉末をL~N、6% HPC-L水溶液量をセルロース粉末L：170g、M：120g、N：120gとする以外は実施例23と同様に操作した。得られた錠剤の物性を表3に示す。

## 【0076】

いずれも、本発明のセルロース粉末より、硬度、摩損度の点で劣った。また、臭気抑制の点で本発明のセルロース粉末を上回るものはなかった。セルロース粉末G、Hは、残留不純物由来の有機炭素量がやや多めであるためか、臭気はマスキングされてはいるものの、臭気が薄まっただけであり、臭気の改善効果は見られなかった。

## 【表3】

表3

		セルロース粉末	湿打錠			
			硬度(N)	引張強度(MPa)	摩損度(%)	臭気官能試験
実施例	23	A	101	1.5	0.21	4
	24	B	92	1.6	0.30	5
	25	C	82	1.4	0.35	5
	26	D	71	1.2	0.39	4
	27	E	65	1.1	0.41	3
	28	F	60	1.0	0.45	3
	29	G	115	2.0	0.09	0
	30	H	136	2.3	0.06	0
比較例	13	L	48	0.8	0.54	3
	14	M	43	0.7	0.80	3
	15	N	32	0.5	1.51	3

## 【0077】

(実施例31)

プラセボ錠剤(結晶セルロース/乳糖=50/50、重量%、直径8mm、12R、200mg錠)に対し50重量%の糖衣掛けを行った。糖衣掛けは、タルク(平均粒子径5 $\mu$ m)780g、アラビアゴム20g及びセルロース粉末A200gからなる散布剤を用いて散布掛け糖衣とした。パンを回転させながら、上記プラセボ錠にシヨ糖水溶液を展延した後、散布剤を加えて展延させ、約60の熱風で10分間乾燥する工程を繰り返し、プラセボ錠剤に対し50重量%となる重量の糖衣層を被覆した。得られた錠剤の物性を表4に示す。

## 【0078】

(実施例32~38)

セルロース粉末をB~Hとする以外は実施例31と同様に操作した。得られた錠剤の物性を表4に示す。

## 【 0 0 7 9 】

( 比較例 1 6 ~ 1 8 )

セルロース粉末を L ~ M とする以外は実施例 3 1 と同様に操作した。得られた錠剤の物性を表 4 に示す。

本発明のセルロース粉末のうち、残留不純物由来の有機炭素量が 0 . 0 9 ~ 0 . 1 5 % のセルロース粉末 A ~ D については、いずれも白色度が 9 5 % 以上で、光沢も良好であった。

【 表 4 】

表4

		セルロース 粉末	糖衣錠	
			白色度 (%)	光沢
実施例	31	A	97	○
	32	B	96	◎
	33	C	96	◎
	34	D	95	○
	35	E	92	△
	36	F	89	△
	37	G	93	△
	38	H	92	△
比較例	16	L	92	△
	17	M	90	△
	18	N	91	△

10

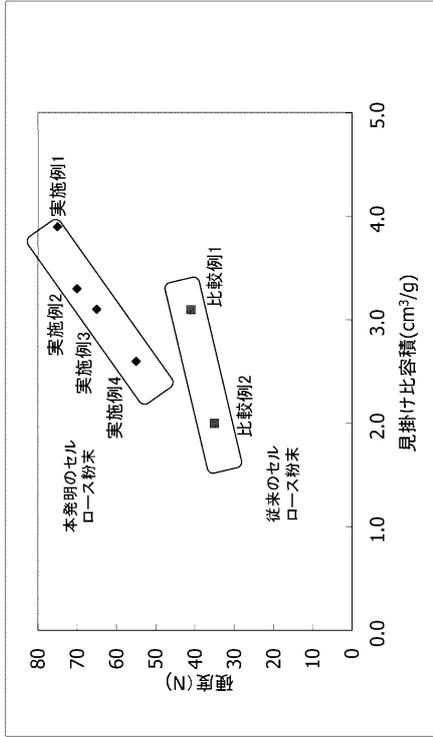
20

## 【 産業上の利用可能性 】

## 【 0 0 8 0 】

本発明のセルロース粉末は、加水分解時にセルロース粒子中から熱水で抽出される残留不純物由来の有機炭素量を低減し、乾燥後にセルロース粒子内に残留する不純物由来の有機炭素量を適度に高めることにより、圧縮成形性を改善するのみならず、漢方薬等のフレーバーリリースや糖衣層の発色性を改善することができる。

【 図 1 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/065114
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C08B15/00(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, C08J3/12(2006.01)i, C08J5/00(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C08B1/00-37/18, A61K9/00-9/72, 47/00-47/48, C08J3/00-3/28, C08L1/00-101/14  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-232260 A (Asahi Kasei Chemicals Corp.), 02 September 2005 (02.09.2005), claims; paragraphs [0013], [0020] to [0022], [0030] to [0040], [0043]; example 6 (Family: none)	1-12
A	WO 2012/002253 A1 (Asahi Kasei Chemicals Corp.), 05 January 2012 (05.01.2012), claims; examples & US 2013/0108872 A & EP 2589618 A & CN 102958980 A	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 June, 2013 (28.06.13)		Date of mailing of the international search report 09 July, 2013 (09.07.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/065114

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/115198 A1 (Asahi Kasei Chemicals Corp.), 02 November 2006 (02.11.2006), claims; examples & US 2009/0022791 A1 & EP 1873196 A1 & CN 101203553 A & BR 0608113 A & TW 00I313278 B	1-12
A	WO 02/02643 A1 (Asahi Kasei Corp.), 10 January 2002 (10.01.2002), claims; examples & US 2004/0053887 A1 & EP 1300420 A1 & AU 6786001 A & CA 2414945 A & BR 112124 A & TW 263506 B & CN 1440425 A	1-12
A	WO 2009/157564 A1 (Asahi Kasei Chemicals Corp.), 30 December 2009 (30.12.2009), claims; example 1 (Family: none)	1-12
A	JP 8-104650 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 23 April 1996 (23.04.1996), comparative example 8 (Family: none)	1-12
A	JP 56-2047 B2 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 17 January 1981 (17.01.1981), claims; column 4, lines 3 to 16 & US 4159345 A & GB 1603533 A & DE 2816055 A & FR 2387040 A & NL 7803869 A & PH 14128 A & AU 3279578 A & DK 159978 A & IE 46720 B & LU 79423 A & IT 1095577 B	1-12
A	JP 40-26274 B1 (FMC Corp.), 15 November 1965 (15.11.1965), claims; example 1 (Family: none)	1-12

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 6 5 1 1 4
<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int.Cl. C08B15/00(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, C08J3/12(2006.01)i, C08J5/00(2006.01)i		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C08B1/00-37/18, A61K9/00-9/72, 47/00-47/48, C08J3/00-3/28, C08L1/00-101/14		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2005-232260 A (旭化成ケミカルズ株式会社) 2005.09.02, 特許請求の範囲, [0013], [0020]-[0022], [0030]-[0040], [0043], 実施例6 (ファミリーなし)	1-12
A	W0 2012/002253 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 2012.01.05, 請求の範囲, 実施例 & US 2013/0108872 A & EP 2589618 A & CN 102958980 A	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28.06.2013		国際調査報告の発送日 09.07.2013
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小出 直也 電話番号 03-3581-1101 内線 3492
		4 P 9640

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 6 5 1 1 4
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/115198 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 2006.11.02, 請求の範囲, 実施例 & US 2009/0022791 A1 & EP 1873196 A1 & CN 101203553 A & BR 0608113 A & TW 001313278 B	1-12
A	WO 02/02643 A1 (旭化成株式会社) 2002.01.10, 請求の範囲, 実施例 & US 2004/0053887 A1 & EP 1300420 A1 & AU 6786001 A & CA 2414945 A & BR 112124 A & TW 263506 B & CN 1440425 A	1-12
A	WO 2009/157564 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 2009.12.30, 請求の範囲, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 8-104650 A (旭化成工業株式会社) 1996.04.23, 比較例 8 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 56-2047 B2 (旭化成工業株式会社) 1981.01.17, 特許請求の範囲, 4 欄 3 ~ 1 6 行 & US 4159345 A & GB 1603533 A & DE 2816055 A & FR 2387040 A & NL 7803869 A & PH 14128 A & AU 3279578 A & DK 159978 A & IE 46720 B & LU 79423 A & IT 1095577 B	1-12
A	JP 40-26274 B1 (エフエムシー、コーポレーション) 1965.11.15, 特許請求の範囲, 例 1 (ファミリーなし)	1-12

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

Fターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC29 DD38A DD41C DD66A EE31A EE38A FF01 FF02  
 FF04 FF06 FF36  
 4C090 AA02 AA04 AA05 BA24 BD11 BD19 BD20 BD24 CA19 CA31  
 DA10 DA23  
 4F070 AA02 AB22 DA34 DB10 DC07 DC08 DC16  
 4F071 AA08 AA09 AC09 AF15Y AF25Y AH19 BA09 BB03 BC07 BC17

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。