

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5552400号
(P5552400)

(45) 発行日 平成26年7月16日(2014.7.16)

(24) 登録日 平成26年5月30日(2014.5.30)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 36/00	(2006.01)	A 6 1 K 35/78	W
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	

請求項の数 3 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2010-199856 (P2010-199856)
 (22) 出願日 平成22年9月7日(2010.9.7)
 (65) 公開番号 特開2012-56859 (P2012-56859A)
 (43) 公開日 平成24年3月22日(2012.3.22)
 審査請求日 平成25年7月30日(2013.7.30)

(73) 特許権者 594105224
 東亜薬品株式会社
 富山県富山市三郷2 6 番地
 (74) 代理人 100083301
 弁理士 草間 攻
 (72) 発明者 中村 敏也
 富山県富山市三郷2 6 番地 東亜薬品株式
 会社内
 (72) 発明者 村岡 健一
 富山県富山市三郷2 6 番地 東亜薬品株式
 会社内
 審査官 光本 美奈子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生薬類の苦味・不快味をマスクした顆粒剤、及び口腔内速崩壊錠

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及びシクロデキストリン類を、粉碎混合機を使用して混合粉碎し、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散及びシクロデキストリン類の粉碎粒子が互いに付着した粉碎混合品を得る工程(工程1)と、上記の工程1で製造した粉碎混合品、結合剤、及び無水エタノールを、混合、練合、造粒し、次いで、得られた造粒物を篩過し、乾燥する工程(工程2)により得られる、生薬類の苦味・不快味をマスクした顆粒剤。

【請求項 2】

シクロデキストリン類が - シクロデキストリンである請求項1記載の顆粒剤。

10

【請求項 3】

請求項1または2に記載の顆粒剤を含有する口腔内速崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、含有する生薬類の苦味・不快味を、簡便な処方によりマスクした顆粒剤、及びその製造方法、並びに該顆粒剤を含有する口腔内速崩壊錠に関する。

【背景技術】

【0002】

生薬類、例えば、ゲンノショウコ、ゲンノショウコエキス、ゲンノショウコエキス末は

20

、下痢止め薬として広く使用されている。このゲンノショウコ、ゲンノショウコエキス、ゲンノショウコエキス末をそのまま服用すると、これら生薬類に含まれるタンニン類の独特の渋味、収斂味により、服用時に苦味・不快味が強く感じられ、患者の苦痛となることが多い。

このため突然に起きる腹痛・下痢等に対し、水なしでも服用することができ、口腔内で速やかに崩壊すると共に、含有する生薬類の苦味・不快臭がマスキングされた口腔内速崩壊錠の開発が望まれている。

【0003】

これまでも、苦味・不快味を有する生薬類の服用を容易にするための種々の処方が報告されている。例えば、特許文献1には、ゲンノショウコに含まれる代表的な成分であるタンニン類、またはゲラニンをシクロデキストリンとの包接化合物とすることにより、タンニン類の渋味・収斂味、並びにゲラニンの苦味・不快臭を低減、または残存させないこと、あるいは製剤の変色防止と、含有されるタンニン類の安定性の向上が図れることが開示されている（特許文献1）。

【0004】

また、薬物を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力及び剪断力を加えて複合化することにより、薬物含有粒子中に含まれる薬物の苦味をマスキングする方法が提案されている（特許文献2）。

さらには、特にタンニン酸ベルベリンやロートエキス、ロートエキス散等の結合力が低い薬物粒子、糖アルコール造粒粒子、及び崩壊剤を含有する口腔内崩壊錠（特許文献3）、または、薬物、及びアラビアガムに精油を担持させた香料粒子を配合することにより、香味の薬物臭のマスキング持続効果により、口腔内で崩壊させ飲み込んだ後も、薬物特有の不快な残香感が口腔内・鼻腔内に残らない口腔内崩壊錠（特許文献4）が提案されている。

【0005】

しかしながら、特許文献1のタンニン-シクロデキストリン包接化合物は、タンニン類とシクロデキストリンとを水-アルコール混合溶液に加えて加温混合し、均一に溶解又は分散させ、これを濃縮乾燥又は凍結乾燥してタンニン-シクロデキストリン包接化合物を得る方法、または、タンニン類に加温した水に溶解又は分散させ、これにシクロデキストリンを加えてペースト状にした後、ニーダーにより十分に練り込み、次に乾燥又は凍結乾燥してタンニン-シクロデキストリン包接化合物を得る方法であり、コストのかかる煩雑な製造方法である。

【0006】

また、特許文献2が開示する複合化合物は、微結晶セルロース、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプンの表面が、微細な薬物粒子により覆われた粒子であり、かかる粒子を用いて口腔内速崩壊錠とした場合には、粒子表面の薬物が口腔内に放出されることになり、苦味が十分に抑えられないことが考えられた。

さらに、特許文献3が開示する口腔内崩壊錠は、薬物粒子、糖アルコール造粒粒子、及び崩壊剤を含有する、舌触りが良好な口腔内崩壊錠であり、また、特許文献4が開示する口腔内崩壊錠は、アラビアガムに精油を担持させた香料粒子を配合する口腔内崩壊錠であるが、薬物の苦味を直接的にマスキングするものではない。

【0007】

したがって、より簡便な方法で、効率良く、ゲンノショウコ、ゲンノショウコエキス、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス、ロートエキス末等の生薬成分の苦味・不快味をマスキングする、コストのかからない簡便な口腔内速崩壊性製剤、及びその製造方法の開発が望まれていた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特開昭61-122219号公報

10

20

30

40

50

【特許文献2】特開2003-012504号公報

【特許文献3】特開2005-132788号公報

【特許文献4】特開2005-132801号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、上記の現状を鑑み、口腔内で速やかに崩壊するにもかかわらず、含有するゲンノショウコ、ゲンノショウコエキス、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス、ロートエキス末等の生薬成分の苦味・不快味がマスキングされた顆粒剤、及びその製造方法、並びに該顆粒剤を含有する口腔内速崩壊錠を提供することを課題とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

かかる課題を解決するべく検討した結果、苦味・不快味を有する生薬成分を、シクロデキストリン類と粉碎混合することにより、生薬成分の表面に粉碎されたシクロデキストリン類の破片粒子を付着及び/又は圧着させ、これらの成分が互いに付着した粉碎混合品を得、次いで、得られた粉碎混合物を結合剤等により混合、練合、造粒（又は、混合、練合造粒）する工程を経て得られた造粒物（顆粒剤）が、生薬の苦味・不快味を効果的にマスキングすることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0011】

したがって、本発明は、その基本的態様は、

20

第1工程（工程1）として、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及びシクロデキストリン類を、粉碎混合機を使用して粉碎混合し、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散及びシクロデキストリン類の粉碎粒子が互いに付着した粉碎混合品を得る工程と、

第2工程（工程2）として、上記の工程1で製造した粉碎混合品、結合剤、及び無水エタノールを、混合、練合、造粒（又は、混合、練合造粒）し、次いで、得られた造粒物を篩過し、乾燥する工程、

により得られる、生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤である。

【0012】

より具体的には、シクロデキストリン類が -シクロデキストリンであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、上記の生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤である。

30

【0013】

また、本発明は別の態様として、上記の工程1及び工程2により得られた生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤を含有する、生薬類の苦味・不快味をマスキングした口腔内速崩壊錠である。

【発明の効果】

【0014】

本発明が提供する特異的な工程により、苦味・不快味を有する生薬成分を含有する顆粒剤とすることにより、生薬類の苦味・不快味がマスキングされた顆粒剤が製造される。

40

また、かかる顆粒剤を含有する口腔内速崩壊錠は、水なしで服用した場合に、口腔内で速やかに崩壊すると共に、含有する生薬類の苦味・不快味がマスキングされており、その服用性が良好なものであって、さらには、錠剤硬度、崩壊性に優れた口腔内速崩壊錠が提供される。

したがって、本発明の顆粒を使用した口腔内速崩壊錠は、突然に起きる腹痛・下痢等に対し、水なしで服用することができるため、極めて有用なものである。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】粉碎混合前のゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及び -シクロデキストリン混合物の走査型電子顕微鏡による写真である。

50

【図2】実施例1に記載の工程1による自動乳鉢で粉碎混合後のゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及びシクロデキストリン混合物の走査型電子顕微鏡による写真である。

【図3】実施例4に記載の工程1によるロータースピードミルP-14（フリッチュ社製）による粉碎混合後のゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及びシクロデキストリンの走査型電子顕微鏡による写真である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、上記したように、その一つの基本的態様は；

ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及びシクロデキストリン類を、粉碎混合機を使用して粉碎混合し、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、及びシクロデキストリン類の粉碎粒子が互いに付着した粉碎混合品を得る工程（工程1）と、上記の工程1で製造した粉碎混合品、結合剤、及び無水エタノールを、混合、練合、造粒（又は、混合、練合造粒）し、次いで、得られた造粒物を篩過し、乾燥する工程（工程2）、により得られる、生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤である。

10

【0017】

本発明により提供される顆粒剤は、顆粒中に含有されるゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散等の生薬成分の苦味・不快味がマスキングされている。

なお、本発明にいうゲンノショウコエキス末とは、ゲンノショウコエキス末のみならず、ゲンノショウコ、ゲンノショウコエキスを含む生薬粉末を包含するものであり、ロートエキス3倍散とは、ロートエキス、ロートエキス末等の生薬粉末を包含するものである。

20

【0018】

以下に、本発明が提供する生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤について、その製造方法の実際を詳細に説明しながら、本発明を説明する。

【0019】

本発明が提供する生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒は、生薬成分であるゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散と、シクロデキストリン類を、粉碎混合機を使用して粉碎混合し、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、シクロデキストリン類の粉碎粒子が互いに付着した粉碎品を得る工程（工程1）と、上記工程1で製造した粉碎混合品、結合剤、及び無水エタノールを、混合、練合、造粒（又は、混合、練合造粒）し、次いで、得られた造粒物を篩過し、乾燥する工程（工程2）により得られる顆粒剤である。

30

【0020】

この場合に使用される上記ゲンノショウコエキス末としては、好ましくは局外規（日本薬局方外医薬品規格）に掲載のものである。

また、上記ロートエキス3倍散としては、好ましくは局外規に掲載のものである。

【0021】

なお、本発明が提供する顆粒剤においては、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散の苦味・不快味を有する生薬成分以外に、苦味・不快味を有しない薬物粒子を添加することができる。このような薬物粒子としては、例えば、タンニン酸ベルベリン（局方品）を挙げることができる。

40

この苦味・不快味を有しない薬物粒子を添加するときは、顆粒剤を調製する上記工程のうち、工程2の段階で添加するのが好ましい。

【0022】

本発明においては、上記ゲンノショウコエキス末とロートエキス3倍散の顆粒剤中への配合量は、生薬成分がその効能を発揮する有効量であれば特に制限がなく、また、それらの本顆粒中の配合割合についても、任意に選択することができる。

【0023】

一方、これらの生薬成分と粉碎混合するシクロデキストリン類としては、及びシクロデキストリンを挙げることができる。好ましくは、水に対する溶解性が並び

50

に -シクロデキストリンよりも低い、 -シクロデキストリンを用いるのが好ましい。

なお、生薬成分の苦味・不快味に対するマスキング効果を妨げない範囲で、 -シクロデキストリンと共に、 及び -シクロデキストリンの1種以上を組合せて用いることもできる。

【0024】

上記の -シクロデキストリンの顆粒中の配合量は、得られる顆粒剤に含まれる有効量のゲンノショウコエキス末とロートエキス3倍散の苦味・不快味をマスキングすることができる配合量であれば良い。

例えば、ゲンノショウコエキス末とロートエキス3倍散からなる苦味・不快味を有する生薬類の100重量部あたり、 -シクロデキストリンの重量が50～150重量部、好ましくは80～120重量部、より好ましくは90～110重量部の範囲である。

10

【0025】

第2工程において使用される結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、部分 化デンプン等を挙げることができる。そのなかでも好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

結合剤の使用量は、顆粒剤として調製するのに十分な量であれば良く、特に限定されない。

【0026】

また、工程2で使用する無水アルコールとは、エタノール含量が85重量%以上のもの、より好ましくは95重量%以上のものである。

20

【0027】

本発明が提供する生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤は、具体的には、下記の工程1、及び工程2の製造工程に従って、製造することができる。

【0028】

<工程1>

工程1は、生薬成分であるゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散とシクロデキストリン類を、粉碎混合機を使用して粉碎混合し、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散、シクロデキストリン類の粉碎粒子が互いに付着した粉碎混合品を得る工程である。

30

上記で使用する粉碎混合機としては、例えば、ロータースピードミル(P-14)、自動乳鉢等を挙げることができる。

【0029】

工程1の粉碎混合条件は、使用する機種により異なるが、例えば、ロータースピードミル(P-14)を使用する場合は、例えば、スクリーン径が丸穴 : 1.0mmのものを使用し、例えば、回転数20000rpmと設定することにより行うことができる。また、自動乳鉢を使用する場合は、1～10分間すりつぶすことにより、均一な予備粉碎混合物を調製することができる。

粉碎品の均一性を考慮すると、粉碎混合機としてロータースピードミルを使用するのが好ましい。

40

【0030】

<工程2>

工程2は、上記工程1で製造した粉碎混合品と、結合剤(好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース)、及び無水エタノールを、混合、練合、造粒(又は、混合、練合造粒)し、次いで、得られた造粒物を篩過し、乾燥することにより、顆粒剤を得る工程である。

かかる工程は、一般的に使用される攪拌混合機、例えば、バッチカルグラニュレーターを使用して行うことができる。

【0031】

本発明が提供する顆粒剤は、口腔内速崩壊性を発揮するため、この工程2において、崩壊剤を添加することも好ましく、かかる崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセ

50

ルロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンなどが挙げられる。これらの崩壊剤の中で、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが崩壊性の観点から最も好ましく、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、商品名：L-HPC LH-21、平均粒径40 μ m、信越化学工業社製）が好ましい。

なお、崩壊剤の配合量は、工程2で得られる顆粒剤100重量部当たり10~20重量部程度ある。

【0032】

また、この工程2において、苦味・不快味を有しない薬物粒子を更に添加することができるが、このような薬物粒子としては、例えば、タンニン酸ベルベリン（局方品）を挙げることができるが、これに限定されない。

10

これらの苦味・不快味を有しない薬物粒子の配合量は、その配合する薬物の有効量の範囲であり、かつ、顆粒剤の特徴を損なわない限り、特に制限はない。好ましくは、工程2で得られる造粒品の100重量部当たり30~60%、より好ましくは40~50%程度である。

【0033】

さらに、この工程2においては、必要であれば、甘味剤を添加することができる。甘味剤としては、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステビア、サッカリンナトリウム、サッカリンなどが挙げられる。好ましくはアスパルテームである。

その添加量は、最終製剤の性質に影響を与えない範囲の量を添加することができ、例えば、最終製剤の重量部当たり0.001~6%、好ましくは、0.001~4%、さらに好ましくは、0.001~2%である。

20

【0034】

かくして、本発明が目的とする生薬類の苦味・不快味をマスキングした顆粒剤が調製される。得られた顆粒剤は、そのままスティック包装等により充填・包装し、顆粒剤として用いることができる。

したがって、本発明は、その一つの態様として、かかる顆粒剤を提供するものである。

【0035】

本発明は、また、別の態様として、上記で調製された顆粒剤を用いて打錠した、口腔内速崩壊錠を提供するものでもある。

30

すなわち、本発明はまた、工程1及び工程2により調製された顆粒剤を用いて打錠した口腔内速崩壊錠であり、かかる口腔内速崩壊錠は、水なしで服用した場合に、口腔内で速やかに崩壊すると共に、含有する生薬類の苦味・不快味がマスキングされており、その服用性が良好なものであって、さらには、錠剤硬度、崩壊性に優れた口腔内速崩壊錠が提供される。

したがって、以下に、本発明の顆粒剤を用いた口腔内速崩壊錠の詳細について、説明する。

【0036】

本発明が目的とする、別の態様としての口腔内速崩壊錠は、具体的には、下記の2つの代表的な方法で製造することができる。

40

【0037】

[第1の製造方法]

第1の製造方法としては、上記で説明した工程1及び工程2により得られた本発明の顆粒剤と、別に調製した賦形剤含有造粒物を混合し、さらに賦形剤としての結晶セルロース、滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムを添加し、混合することにより得られる配合物を打錠することにより得ることができる。

【0038】

本発明の顆粒剤と混合する賦形剤含有造粒物は、具体的には、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液（造粒溶液）、及び還元麦芽糖水アメ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH31）の水分散液（造粒懸濁液）を調製し、次いで流

50

動層造粒機 (MP-01) に D-マンニトールを添加し、前記造粒溶液を噴霧することにより一次造粒し、次いで造粒懸濁液を噴霧することにより二次造粒して、乾燥することにより得ることができる。

なお、上記の造粒は、吸気温度 60 で行い、造粒品の乾燥は、吸気温度 80 で続けて行うのが好ましい。

【0039】

口腔内速崩壊錠を調製するための打錠工程は、本発明の顆粒剤と、上記で調製した賦形剤含有造粒品を混合し、さらに、賦形剤としての結晶セルロース、滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムを添加し、混合して得た混合物を、常法に従って、例えば、ロータリー式打錠機 HT-P22 (畑鉄工所製) を用いて打錠することにより、例えば、血球型等の形態で得ることができる。

かくして本発明が目的とする、別の態様である口腔内速崩壊錠が調製されるが、かかる打錠・調製する条件等は、通常の口腔内速崩壊錠を調製する条件がそのまま適応される。例えば、口腔内速崩壊錠として錠剤の設定硬度を 3 k p 或いは 4 k p とするのがよい。

【0040】

本発明が提供する口腔内速崩壊錠を調製する、別の第 2 の製造方法は、本発明の工程 1 及び工程 2 で得られた顆粒剤に、直打用賦形剤、崩壊剤の適量を添加し、配合剤を調製し、そのまま直接打錠し、速崩壊性錠剤を製造する方法である。

その具体的な方法は、以下のように行われる。

【0041】

[第2の製造方法]

第 2 の製造方法としては、上記で説明した工程 1 及び工程 2 により得られた本発明の顆粒剤と、例えば、直打用賦形剤、結合剤、崩壊剤、更に必要に応じて甘味剤を、例えば、混合用袋 (ビニール袋) に添加し、振とう・混合し、次いで、滑沢剤を添加し、さらに振とう・混合することにより得られる配合物を、例えば、ロータリー式打錠機 HT-P22 (畑鉄工所製) を用い、常法に従って直接打錠することにより行われる。

【0042】

直打用賦形剤としては、例えば、直打用マンニトール、直打用ソルビトール、イソマルト (galenlQ721; 登録商標) 等の糖アルコール類を挙げることができ、その配合量は、顆粒剤 100 重量部当たり 10 ~ 20 % 程度である。

【0043】

崩壊剤としては、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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンなどが挙げられる。これらの崩壊剤の中で、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが崩壊性の観点から最も好ましく、そのようなものとして、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、商品名: L-HPCLH-21、平均粒径 40 μm、信越化学工業社製) を挙げることができ、その配合量は、崩壊剤の種類により異なり特に限定されるものではないが、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの場合は、通常、顆粒剤 100 重量部当たり 1 ~ 20 % であり、好ましくは 5 ~ 20 % である。

【0044】

結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、部分化デンプンが挙げられる。好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース (HPCL-SL) (日本曹達社製) の配合量は、顆粒剤 100 重量部当たり 1 ~ 5 % が好ましい。

【0045】

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。好ましくはステアリン酸マグネシウムである。その配合量は、好ましくは 0.05 ~ 1.0 % である。

10

20

30

40

50

【0046】

直接打錠の条件は、常法に従って行われ、口腔内速崩壊性を有する錠剤として、設定硬度3kp、或いは4kpで、例えば、ロータリー式打錠機HT-P22（畑鉄工所製）を用いて直接打錠することにより、例えば、血球型等の形態で得ることができる。

【0047】

かくして本発明が目的とする第2の態様である口腔内速崩壊性錠剤が提供され、得られた口腔内速崩壊性錠剤は、水なしで服用した場合に、口腔内で速やかに崩壊すると共に、含有する生薬類の苦味・不快味がマスキングされており、その服用性が良好なものであった。

【実施例】

10

【0048】

以下、実施例及び比較例を示すことにより、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に制限されるものではない。

【0049】

実施例1：顆粒剤の調製

製造工程1：粉碎混合品の調製工程

ゲンノショウコエキス末71.9g、ロートエキス3倍散38.1gと β -シクロデキストリン110gを、自動乳鉢を用いて3分間混合した。

この自動乳鉢で混合する前の混合物の走査型電子顕微鏡による写真を図1として示し、自動乳鉢による混合後の混合物の走査型電子顕微鏡による写真を図2として示した。

20

図1及び図2の対比から判明するように、混合する前の混合物にあっては、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス3倍散（球状）、及び β -シクロデキストリンは、別々に存在しているものが多く、一部大きな板状の β -シクロデキストリンの表面にゲンノショウコエキス末が付着している状態が観察された。

これに対して、自動乳鉢による混合後の混合物にあっては、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス末の表面に、粉碎された β -シクロデキストリンの破片粒子が付着及び/又は圧着している状態が観察された。

【0050】

製造工程2：造粒工程（顆粒剤の調製工程）

前記製造工程1で得られた粉碎混合品216.7g、タンニン酸ベルベリン（局方品）125g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCLH-21）37.5gを、パーチカルグラニューレーターVG-01を用いて、約3分間混合し、次いで、ヒドロキシプロピルセルロースHPC-SL5gと無水エタノール95gの溶液を添加し、約3分間練合した。上記混合、練合において、ブレード回転数は、700rpm；クロススクリー回転数は、2000rpmであった。

30

得られた造粒物を篩過（42メッシュ、目開き355 μ m）し、棚式乾燥機で、50、3時間乾燥した。乾燥造粒物を篩過（30メッシュ、目開き500 μ m）することにより、乾燥造粒物として、顆粒剤を得た。

【0051】

実施例2：口腔内速崩壊錠の調製（第2の製造方法による）

40

上記実施例1で得た顆粒剤に、直打用賦形剤と共に、崩壊剤を全量の5%となるように添加した配合・混合物を調製した。

すなわち、実施例1で得た顆粒剤120g、直打用ソルビトール（PartechSI150）97.9g、アスパルテム3.5g、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCLH-21）11.7gをビニール袋に添加し、約3分間振とうすることにより混合した。

この混合物に、42メッシュで篩過したステアリン酸マグネシウム1.17gを添加してさらに約1分間振とうすることにより混合し、配合・混合物を234.3g得た。

【0052】

次いで、得られた配合・混合物を、設定硬度3kp、或いは4kpで打錠（打錠機：H

50

T - P 2 2) することにより、目的とする口腔内速崩壊錠 (1 3 m m、血球型) を得た。

【 0 0 5 3 】

実施例 3 : 口腔内速崩壊錠の調製 (第 2 の製造方法による)

上記実施例 1 で得た顆粒剤に、直打用賦形剤と共に、崩壊剤を全量の 1 0 % となるように添加した配合・混合物を調製した。

すなわち、実施例 1 で得た顆粒剤 1 2 0 g、直打用ソルビトール (P a r t e c h S I 1 5 0) 8 6 . 2 g、アスパルテーム 3 . 5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H - 2 1) 2 3 . 4 g を、ビニール袋に添加し、約 3 分間振とうすることにより混合した。

この混合物に、4 2 メッシュで篩過したステアリン酸マグネシウム 1 . 1 7 g を添加してさらに約 1 分間振とうすることにより混合し、配合・混合物を 2 3 4 . 3 g 得た。

【 0 0 5 4 】

次いで、得られた配合・混合物を、前記実施例 2 と同様に設定硬度 3 k p、或いは 4 k p で打錠 (打錠機 : H T - P 2 2) することにより、目的とする口腔内速崩壊錠 (1 3 m m、血球型) を得た。

【 0 0 5 5 】

実施例 4 : 顆粒剤の調製

製造工程 1 : 粉碎混合工程

ゲンノショウコエキス末 6 5 . 4 g、ロートエキス 3 倍散 3 4 . 6 g、 β -シクロデキストリン 1 0 0 g を、粉碎機 (ロータースピードミル (P - 1 4、フリッチェ社製) を用いて粉碎混合した。上記粉碎混合において、スクリーンは丸穴 1 . 0 m m のものを使用し、粉碎機の回転数は 2 0 0 0 0 r p m であった。

このロータースピードミル (P - 1 4) を用いて粉碎混合後の混合物の走査型電子顕微鏡による写真を図 3 として示した。

図 3 から判明するように、ロータースピードミル (P - 1 4) を用いて粉碎混合後の混合物にあっては、ゲンノショウコエキス末、ロートエキス末の表面に、粉碎された β -シクロデキストリンの破片粒子が付着及び / 又は圧着している状態が観察された。

【 0 0 5 6 】

製造工程 2 : 造粒工程 (顆粒剤の調製工程)

前記製造工程 1 で得られた粉碎混合品 1 8 0 . 0 g、タンニン酸ベルベリン (局方品) 1 0 3 . 9 g、結晶セルロース (K G - 8 0 2) 4 6 . 7 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H 2 1) 4 6 . 7 g、及びヒドロキシプロピルセルロース (H P C - S L) 1 2 . 5 g を、パーチカルグラニューレーター (V G - 0 1) を用いて、約 3 分間混合し、次いで、無水エタノールを 1 2 0 . 0 g 添加し、約 5 分間練合した。上記混合、練合において、ブレード回転数は、7 0 0 r p m ; クロススクリュウ回転数は 2 0 0 0 r p m であった。

得られた造粒品を篩過 (1 8 メッシュ、目開き : 8 5 0 μ m) し、棚式乾燥機で 5 0、6 時間乾燥した。乾燥造粒物を篩過 (1 8 メッシュ、目開き : 8 5 0 μ m) することにより、本発明の顆粒剤を得た。

【 0 0 5 7 】

実施例 5 : 口腔内速崩壊錠の調製 (第 1 の製造方法による)

上記実施例 4 で得られた顆粒剤を用いて、本発明の第 1 の製造方法により口腔内速崩壊錠を調製した。

1 . 賦形剤含有造粒物の調製

ヒドロキシプロピルセルロース (H P C - S L) 1 2 . 5 g を精製水 2 3 7 . 5 g に溶かし、造粒溶液を調製した。

一方、還元麦芽糖水アメ (アマルティ) 2 5 . 0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H 3 1) 2 5 . 0 g を精製水 4 5 0 . 0 g に分散させ、造粒懸濁液を調製した。

10

20

30

40

50

流動層造粒機（MP-01）にD-マンニトールを268.1g添加し、上記の造粒溶液を噴霧し造粒（一次造粒）し、次いで上記の造粒懸濁液を噴霧することにより造粒（二次造粒）した。造粒は吸気温度60で行い、造粒品の乾燥は、吸気温度80で続けて行った。

得られた乾燥造粒物を篩過（18メッシュ、目開き：850 μ m）することにより、賦形剤造粒品を得た。

【0058】

2. 顆粒剤との混合

前記実施例4で得られた顆粒剤200.0g、上記で得た賦形剤造粒品83.9g、及び結晶セルロース（セオラスKG-802）32.7g（全量の10%相当量）を、ビニール袋に添加し、約3分間振とうすることにより混合した。

次いで、42メッシュで篩過したステアリン酸マグネシウム1.59gを添加し、さらに約1分間振とうすることにより混合し、配合・混合物327.2gを得た。

【0059】

3. 打錠（口腔内速崩壊錠の調製）

前記の配合・混合物を、前記と同様に設定硬度3kp、或いは4kpで打錠（打錠機：HT-P22）することにより、目的とする口腔内速崩壊錠（13mm、血球型）を得た。

【0060】

実施例6：顆粒剤の物性値

実施例1で得た顆粒剤（顆粒剤1）、実施例4で得た顆粒剤（顆粒剤2）、及び実施例5の「2. 顆粒剤との混合」で得た顆粒剤（顆粒剤3）についての物性値（水分、粒度、比容積、安息角、水分活性）を測定した。

その結果を下記表1に示した。

表中、水分値とは、ケット水分計60、20分の結果を示し、また、水分活性とは、ポータブル水分活性計の結果を示した。

また、実施例2の打錠前の配合・混合物（顆粒剤4）、実施例3の打錠前の配合・混合物（顆粒剤5）並びに実施例5の打錠前の配合・混合物（顆粒剤6）についての物性（比容積、安息角）を測定し、その結果を下記表2に示した。

【0061】

【表1】

番号	比容積				安息角 ($^{\circ}$)	水分値 (%)	水分活性 (A_w)
	ルーズ値 (mL/g)	タップ値 (mL/g)	圧縮比 (%)	カール指数 (%)			
顆粒剤1	1.95	1.46	24.9	33.2	37.0	3.6	0.13
顆粒剤2	2.21	1.77	20.0	25.0	36.0	2.6	0.07
顆粒剤3	2.58	2.13	17.4	21.1	37.0	0.2	0.14

【0062】

【表2】

番号	比容積				安息角 ($^{\circ}$)
	ルーズ値 (mL/g)	タップ値 (mL/g)	圧縮比 (%)	カール指数 (%)	
顆粒剤4	1.78	1.42	20.30	25.47	37.0
顆粒剤5	1.76	1.40	20.73	26.15	38.0
顆粒剤6	2.20	1.80	18.3	22.4	38.0

【0063】

実施例7：口腔内速崩壊錠の物性値等の測定

実施例2、3及び5で得た本発明の口腔内速崩壊錠について、その物性値（硬度、厚さ、直径、質量（30錠平均：平均値、C.V.値））を測定した。また併せて口腔内速崩壊

10

20

30

40

50

錠の崩壊時間、摩損度、口腔内崩壊時間を測定した。

用いた本発明の口腔内速崩壊錠は、以下の表 3 に記載の通りである。

【 0 0 6 4 】

【表 3】

実施例	設定硬度 3 k p で打錠	設定硬度 4 k p で打錠
実施例 2	錠剤 1	錠剤 4
実施例 3	錠剤 2	錠剤 5
実施例 5	錠剤 3	錠剤 6

10

【 0 0 6 5 】

設定硬度 3 k p で打錠した錠剤 1 ~ 3 の結果を下記表 4 に、設定硬度 4 k p で打錠した錠剤 4 ~ 6 の結果を下記表 5 にまとめて示した。

【 0 0 6 6 】

【表 4】

番号	硬度 (kp)	厚さ (mm)	直径 (mm)	質量(30錠平均)		崩壊試験 (分)	200回転摩損度 (%)	口腔内崩壊時間 (秒)
				平均値 (mg)	C. V. 値 (%)			
錠剤 1	3.1	5.13	13.09	613.4	0.45	0.8-1.1	2.63	34
錠剤 2	2.6	5.00	13.11	596.8	0.47	0.9-1.1	6.45	37
錠剤 3	2.7	4.95	13.13	602.0	0.35	0.5-0.6	1.01	31

20

【 0 0 6 7 】

【表 5】

番号	硬度 (kp)	厚さ (mm)	直径 (mm)	質量(30錠平均)		崩壊試験 (分)	200回転摩損度 (%)	口腔内崩壊時間 (秒)
				平均値 (mg)	C. V. 値 (%)			
錠剤 4	4.0	4.97	13.09	607.5	0.42	1.2-1.8	0.85	43
錠剤 5	4.0	4.86	13.10	600.7	0.33	1.5-2.0	0.55	43
錠剤 6	3.9	4.80	13.13	599.8	0.28	0.7-0.8	0.28	50

30

【 0 0 6 8 】

上記の表 4 及び表 5 に示した結果からも判明するように、実施例 2、3 及び 5 において、設定硬度 3 k p、或いは 4 k p で打錠することにより、目的とする本発明の口腔内速崩壊錠が調製されていることが判明する。

特に、設定硬度 3 k p で打錠して得た口腔内速崩壊錠（錠剤 1 ~ 3）にあっては、局方崩壊試験における崩壊時間は 0.9 ~ 1.1 分であり、また口腔内崩壊時間は 35 秒前後と優れたものであった。

また、設定硬度 4 k p で打錠して得た口腔内速崩壊錠（錠剤 4 ~ 6）にあっては、局方崩壊試験における崩壊時間は 1.9 ~ 2.5 分であり、また口腔内崩壊時間は 45 秒前後と優れたものであった。

40

なお、得られた錠剤の摩損度は、設定硬度 4 k p で打錠したものは約 1 % であり、3 k p で打錠したものより摩損度において優れたものであった。

【 0 0 6 9 】

比較例 1 :

前記実施例 1 の製造工程 1 「粉碎混合品の調製工程」において、ゲンノショウコエキス末 71.9 g、ロートエキス 3 倍散 38.1 g と β -シクロデキストリン 110 g の混合物を、圧縮力及び剪断力を加えることなく、3 分間軽く混合した。

この混合物を用いて、実施例 1 の製造工程 2 「造粒工程（顆粒剤の調製工程）」により顆粒剤を得、さらに実施例 2 に記載の方法に準じて比較例 1 の口腔内速崩壊錠を得た。

【 0 0 7 0 】

50

実施例 8：味覚試験、及び口腔内崩壊試験

実施例 2、3 及び 5 の硬度設定 3 k p 及び 4 k p で得た口腔内速崩壊錠（錠剤 1～6）、並びに比較例 1 で得られた口腔内速崩壊錠について、味覚試験を、成人男女各 3 名（合計 6 名）のパネラーにより評価した。

パネラーが、各錠剤を口腔内に入れ、舌で転がしながら錠剤を崩壊させ、錠剤が完全に崩壊するまでの時間を測定した。また、その時の苦味を評価した。

【0071】

崩壊時間の評価は、以下の 3 段階で評価した。

評価基準

：40 秒かからず崩壊（または溶解）した

：40 秒～60 秒以内で崩壊（または溶解）した

×：60 秒かかっても崩壊（または溶解）しない

【0072】

苦味の評価は、以下の 3 段階で評価した。

評価基準

：苦味が強く抑制されている

：苦味が抑制されている

×：苦味を強く感じる

【0073】

その結果を下記表 6 に示した。

表中に示した結果から判明するように、口腔内崩壊性は、本発明の口腔内速崩壊錠（実施例）及び比較例の錠剤とも良好なものであったが、苦味の評価において、本発明の口腔内速崩壊錠については、生薬成分の苦味・不快味は、マスキングされていた。

これに対し、比較例 1 の製造法により得た口腔内速崩壊錠は、生薬成分の苦味・不快味が残っていた。

また、得られた口腔内速崩壊錠の苦味については、顆粒剤調整時に実施例 1 の自動乳鉢を用いて混合して得た顆粒を用いて調製した口腔内速崩壊錠（錠剤 1、2、4 及び 5）より、実施例 4 の粉碎機（ロータースピードミル（P-14））を用いて粉碎混合して得た顆粒剤を用いて調製した口腔内速崩壊錠（錠剤 3 及び 6）の方が、苦味がより抑えられていた。

【0074】**【表 6】**

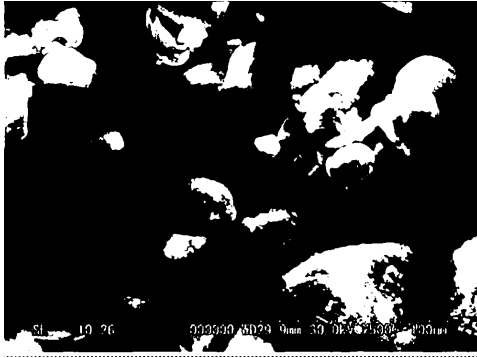
試験名	錠 剤						比較例
	1	2	3	4	5	6	1
口腔内崩壊性	◎	◎	◎	○	○	○	◎
味覚試験	○	○	◎	○	○	◎	×

【産業上の利用可能性】**【0075】**

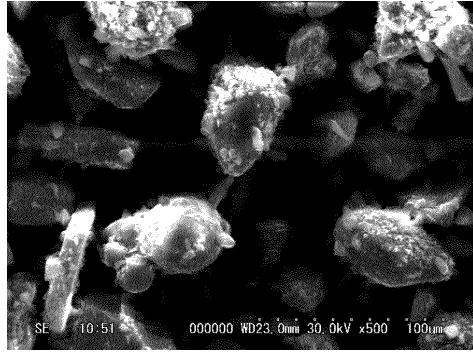
以上記載のように、本発明により、口腔内で速やかに崩壊するにもかかわらず、ゲンノショウコエキス末及びロートエキス 3 倍散の生薬成分の苦味・不快味がマスキングされた口腔内速崩壊錠を提供することができる。

本発明が提供する口腔内速崩壊錠は、突然に起きる腹痛・下痢等に対し、水なしで何時でも服用することができるので極めて有用なものである。

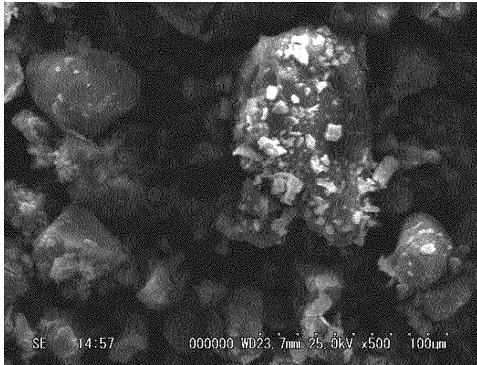
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平04 - 026618 (JP, A)
特開平02 - 000705 (JP, A)
特開2006 - 131555 (JP, A)
特開2010 - 174028 (JP, A)
特開2006 - 232694 (JP, A)
特開平03 - 072425 (JP, A)
特開平04 - 221314 (JP, A)
特開2000 - 290171 (JP, A)
特開2010 - 120872 (JP, A)
特開昭61 - 122219 (JP, A)
特表2004 - 517825 (JP, A)
中国特許出願公開第101147800 (CN, A)
中国特許出願公開第101103963 (CN, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 36/00
A61K 47/40
CAplus / MEDLINE / BIOSIS (STN)