

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5753661号
(P5753661)

(45) 発行日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)

(24) 登録日 平成27年5月29日 (2015. 5. 29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 9/20 (2006. 01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26 (2006. 01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 3 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2010-13384 (P2010-13384)	(73) 特許権者	000002060
(22) 出願日	平成22年1月25日 (2010. 1. 25)		信越化学工業株式会社
(65) 公開番号	特開2010-189384 (P2010-189384A)		東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(43) 公開日	平成22年9月2日 (2010. 9. 2)	(74) 代理人	100099623
審査請求日	平成23年12月22日 (2011. 12. 22)		弁理士 奥山 尚一
審判番号	不服2013-23561 (P2013-23561/J1)	(74) 代理人	100096769
審判請求日	平成25年12月2日 (2013. 12. 2)		弁理士 有原 幸一
(31) 優先権主張番号	特願2009-14082 (P2009-14082)	(74) 代理人	100107319
(32) 優先日	平成21年1月26日 (2009. 1. 26)		弁理士 松島 鉄男
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文
		(72) 発明者	丸山 直亮
			新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース水分散液を用いた湿式造粒打錠法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水溶性結合剤を用いない、ヒドロキシプロポキシ基置換度が5～16質量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を錠剤形成用組成物粉体に噴霧しながら造粒を行う造粒工程と、得られた上記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで表面改質された造粒物を打錠して錠剤を得る打錠工程とを少なくとも含んでなる錠剤の製造方法。

【請求項2】

上記造粒工程が、流動層造粒装置を用いて行われる請求項1に記載の錠剤の製造方法。

【請求項3】

上記錠剤形成用組成物粉体が、薬物と、糖又は糖アルコールとの粉体を少なくとも含む請求項1又は2記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品又は食品分野等において製剤を製造する際に崩壊性又は結合性を付与するために添加する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いた錠剤の製造方法に関するものであり、特に湿式造粒打錠法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

医薬品又は食品分野等の固形製剤において、主薬のみで作製された製剤では、薬物を投

10

20

与しても十分な崩壊性が得られず、薬効が十分に発揮されない場合や結合性が劣るため、錠剤や顆粒剤とした際にその形状を保つことができない等の問題がある。このような場合に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルスターチ等の崩壊剤を添加することにより崩壊性を改善することができる。また、結合性を改良するためには結晶セルロースを添加したり、水溶性の結合剤を添加することにより改善することができる。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、上記の崩壊性と結合性を合わせ持つユニークな添加剤として知られている。また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、非イオン性であるため、イオン性の薬物等との反応による変質が起きにくい等の利点を有する。

10

【 0 0 0 3 】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを医薬品の添加剤として使用しうることは、特許文献 1 及び特許文献 2 に記載されている。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの製造方法については、特許文献 3 に記載されているように、アルカリセルロースとプロピレンオキサイドを反応させることによって得ることができる。

【 0 0 0 4 】

医薬品又は食品分野等における剤形としては錠剤、カプセル剤、顆粒剤等が挙げられるが、簡便性、服用性の観点から錠剤が最も汎用されている。

錠剤の製造方法としては、薬物とその他の結合剤、崩壊剤、増量剤、滑沢剤等を乾式混合後、打錠する乾式直接打錠法や薬物とその他の結合剤、崩壊剤、増量剤等を水や水溶性結合剤溶液を用いて造粒した後、乾燥して得られた粉体と滑沢剤とを混合後、打錠する湿式造粒打錠法等が挙げられる。

20

【 0 0 0 5 】

湿式造粒打錠法においては、通常、薬物とその他の結合剤、崩壊剤、増量剤等の粉体を流動層又は高速攪拌造粒機等に仕込み、水やエタノール等を用いて造粒を行う方法が一般的である。しかし、所定の錠剤硬度を有する錠剤が得られない場合やキャッピング、ラミネーティング、スティッキング等の打錠障害が発生する場合、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性結合剤の水溶液を噴霧又は添加して造粒を行うことにより高い錠剤硬度を得ることができることが知られている。しかし、得られた錠剤は水溶性結合剤を使用するため崩壊性が低下する問題があった。

30

【 0 0 0 6 】

また、近年、高齢者や小児等嚥下能力が低い患者が水無しで簡単に服用できる口腔内速崩壊錠の開発が望まれている。このような製剤技術に関する公知文献としては以下のものが挙げられる。

特許文献 4 には、薬物を加湿状態で成形し、その後乾燥する方法が開示され、基材としては糖、糖アルコール、水溶性高分子が例示されている。特許文献 5 には、薬効成分と糖類を含む口腔内速崩壊錠の製法が開示されている。これらの技術は非常に煩雑であり、特殊な設備を必要とし、得られた錠剤は錠剤の強度が低く輸送時に摩損や割れが起きやすい等の問題があった。

40

【 0 0 0 7 】

低置換度セルロースエーテルを用いた口腔内速崩壊錠に関する公知文献としては以下のものが挙げられる。

特許文献 6 には、微結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをある比率で含有する口腔内速崩壊錠について開示されている。この特許は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと微結晶セルロースの混合物に関するものであるが、添加剤の添加量を多く必要で崩壊性も十分に満足するものでは無かった。

特許文献 7 には、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基置換量が 7.0 ~ 9.9 質量%のものがこの用途に使用されることが記載されている。同様

50

に、特許文献 8 には、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基置換量が 5.0 ~ 7.0 質量%のものが、この用途に使用されることが記載されている。ヒドロキシプロポキシル基置換量が低くなるに従って、原料のパルプ由来の繊維状態が強くなり口腔内で崩壊した場合、紙を食した場合のような不快な食感が強くなるものであった。

【0008】

特許文献 9 に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと糖アルコールからなる口腔内速崩壊錠について記載があるが、この方法では高い錠剤硬度を有する錠剤が得られなかった。

特許文献 10 に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後乾燥して得られた乾式直打用基材について記載があるが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を用いて造粒したものではない。

特許文献 11 にメタ珪酸アルミン酸塩でコーティングした糖類について記載があるが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を用いて造粒したものではない。

特許文献 12 にデルタ型のマンニトールに水に溶解又は膨潤する結合剤として化デンプン等が挙げられているが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースについての記載はない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献 1】特公昭 48 - 38858 号公報

【特許文献 2】特公昭 57 - 53100 号公報

【特許文献 3】特許第 3408398 号

【特許文献 4】特開平 9 - 48726 号公報

【特許文献 5】特開平 5 - 271054 号公報

【特許文献 6】特開平 9 - 71532 号公報

【特許文献 7】特開平 11 - 43429 号公報

【特許文献 8】特開 2000 - 103731 号公報

【特許文献 9】特開 2001 - 328948 号公報

【特許文献 10】特開 2002 - 104956 号公報

【特許文献 11】特開 2002 - 308760 号公報

【特許文献 12】特開 2006 - 282551 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、湿式造粒打錠法において比較的少ない低置換度ヒドロキシプロピルセルロース添加量においても高い錠剤硬度を有し、かつ、崩壊性に優れた錠剤を製造する方法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】

【0011】

本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、湿式造粒打錠において低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を用いて得られた造粒物を打錠することにより、高い錠剤硬度を有し、かつ崩壊性に優れた錠剤を得ることができることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

【0012】

本発明は、湿式造粒打錠において低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を用いて得られた造粒物を打錠することにより、高い錠剤硬度を有し、かつ、崩壊性に優れた錠剤の製造方法を提供する。

すなわち、本発明は、ヒドロキシプロポキシル置換度が 5 ~ 16 質量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を錠剤形成用組成物に噴霧しながら造粒を行う

10

20

30

40

50

造粒工程と、得られた造粒物を打錠して錠剤を得る打錠工程とを少なくとも含んでなる錠剤の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0013】

湿式造粒打錠において低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を噴霧することにより表面改質された造粒物を打錠することにより、高い錠剤硬度を有し、かつ崩壊性に優れた錠剤を得ることができる。本発明により、口腔内においても優れた崩壊性と錠剤製造時、輸送時に必要十分な強度を有するため、医薬品、食品分野等における種々の薬物の経口投与する場合、優れた服用性を有する錠剤を製造できる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】実施例1の電子顕微鏡写真を示す。

【図2】比較例1の電子顕微鏡写真を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明で使用できる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、水不溶性のポリマーで吸水して膨潤する特性を有する。基本骨格はセルロースであり、そこに少量のヒドロキシプロポキシ基が導入されている。そのヒドロキシプロポキシ基置換度としては日本薬局方公定書に記載されているように5～16質量%であり、本発明においてもこの範囲が好ましい。ヒドロキシプロポキシ基置換度が5質量%未満だと吸水後の膨潤性が低く目的の崩壊性を示さない恐れがある。また、結合性も低下する恐れがある。16質量%を超えると膨潤性は高くなり、結合性も向上するが、水溶性が強くなり、目的の崩壊性を示さず、成型された錠剤の崩壊時間が長くなる恐れがある。ヒドロキシプロポキシ基の置換度の測定方法は、日本薬局方に基づく。

【0016】

本発明に使用できる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの平均粒子径は、好ましくは5～100 μm 程度であり、さらに好ましくは10～60 μm 程度である。5 μm 未満では吸水膨潤性が低下して、崩壊性が低下する恐れがある。また、100 μm を超えると比表面積の低下により、結合性が低下する恐れがある。なお、平均粒子径は、体積粒子径であり、レーザー回折法を用いた粉体粒子径測定方法による。例えば、HELLOS&RODOS（日本レーザー社製）を用いて測定できる。

【0017】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの製剤中の含有量は、好ましくは1～20質量%、より好ましくは2～10質量%である。1質量%未満では目的の錠剤硬度及び崩壊性を有する錠剤を得ることができない恐れがある。また、20質量%を超えると成形性、崩壊性に顕著な向上がみられず、錠剤径が大きくなる恐れがある。

【0018】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液の濃度は、好ましくは1～15質量%、より好ましくは5～10質量%である。1質量%未満では所定の添加量まで噴霧するまで長時間を要し、生産性が低下する恐れがある。また、15質量%を超えると分散液の粘度が高くなりすぎ、送液できなくなる恐れがある。

【0019】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液の調製方法は、非常に簡便で所定量の水に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを入れるか、その逆に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに水を投入しても良い。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは水不溶性であるため、分散は速やかに完了し、数分間、通常の攪拌機で混合するだけで良い。水溶性のヒドロキシプロピルセルロースでは水中にそのまま投入すると塊状にゲル化するが、本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは容易に分散液を調製できる。造粒時の送液中は沈降防止のため緩く攪拌することが好ましい。

【0020】

10

20

30

40

50

本発明における湿式造粒には、噴霧と乾燥を同時に行うことができ、均一な被覆層を形成し易い流動層造粒装置が好ましい。攪拌造粒装置では乾燥装置がないため、所定の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース水分散液を添加する場合、過度の水量により、造粒物が塊状となる恐れがある。

【0021】

錠剤形成用組成物は、好ましくは薬物と、糖又は糖アルコールとの粉体を少なくとも含む。

流動層造粒では、錠剤形成用組成物、例えば薬物と、糖又は糖アルコール等の粉体を仕込み、通常行われる方法により造粒が可能で、結合液として水溶性結合剤の水溶液を用いる代わりに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を噴霧すれば良く、特殊な装置を必要としない。

【0022】

造粒物の平均粒子径は、造粒条件により異なるが、100～500 μmが好ましい。100 μm未満では流動性が低く、打錠機への付着が起きる恐れがある。500 μmを超えると臼への充填性が低下し、錠剤重量バラツキが大きくなる恐れがある。造粒物の平均粒子径は、日本薬局方の一般試験法に記載の篩い分け法により測定できる。

【0023】

得られた造粒物は、噴霧と乾燥を同時に行うことができる流動層造粒装置を用いて乾燥を行った場合にはさらに乾燥する必要はないが、乾燥を行なわなかった場合や乾燥を行うことができない造粒装置を使用した場合は、公知の方法、例えば、流動層乾燥機、棚段乾燥機等を用いて例えば40～80 で乾燥することができる。

【0024】

得られた造粒物に滑沢剤を混合し、通常のロータリー式連続打錠機により打錠できる。錠剤の大きさは自由に選択できるが、錠剤径としては6～12 mm程度、錠剤重量としては一錠あたり70～700 mgが好ましい。錠剤径が6 mmより小さい場合、取り扱いづらく、12 mmを超えると服用し難い恐れがある。

打錠時の打錠圧は10～100 mPaが好ましい。10 mPa未満では目的の錠剤硬度が得られない恐れがあり、100 mPaを超えるとキャッピング等の打錠障害が発生する恐れがある。

【0025】

本発明に用いられる薬物としては、特に限定されず、中枢神経系薬物、循環器系薬物、呼吸器系薬物、消化器系薬物、抗生物質及び化学療法剤、代謝系薬物、ビタミン系薬物等が挙げられる。

【0026】

中枢神経系薬物としては、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェン等が挙げられる。

循環器系薬物としては、モルシドミン、ピンボセチン、プロプラノロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリアムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロラクトン、メトプロロール、ピンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビット等が挙げられる。

【0027】

呼吸器系薬物としては、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、プソイドエフェドリン、サルブタモール、グアイフェネシン等が挙げられる。

消化器系薬物としては、2-[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール及び5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール等の抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系薬物、シメチジン、ラニチジン、パンクレアチン、ピサコジル、5-アミノサリチル酸等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0028】

抗生物質及び化学療法剤としては、セファレキシン、セファクロール、セフラジン、アモキシシリン、ピバンピシリン、バカンピシリン、ジクロキサシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンステアレート、リンコマイシン、ドキシサイクリン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール等が挙げられる。

代謝系薬物としては、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、アデノシントリフォスフェート、グリベンクラミド、塩化カリウム等が挙げられる。

ビタミン系薬物としては、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンC等が挙げられる。

【0029】

賦形剤としては、崩壊性に優れるエリスリトール、マンニトール、ソルビトール、乳糖、ショ糖等の糖又は糖アルコールを使用することが好ましい。その含有量は全製剤中10~95質量%がこの好ましく、より好ましくは20~80質量%である。

【0030】

更に、本発明の錠剤を製造するにあたり、固形製剤に一般的に使用される添加剤を通常の添加量用いても良い。このような添加剤としては崩壊剤、結合剤、増量剤、滑沢剤、矯味成分、香料等が挙げられる。

【0031】

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、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、クロスポビドン等が例示される。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が例示される。

【0032】

増量剤としては、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、乳糖、ショ糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が例示される。

矯味成分としては、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

香料剤としては、メントール、ハッカ油、バニリン等が挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0033】

本発明によれば、水不溶性の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を被造粒物表面に噴霧被覆し、表面改質的なことを行うことにより、比較的少ない添加量で打錠障害を抑制して高い錠剤硬度と速崩壊性の両立が可能となる。高い錠剤硬度と速崩壊性の両立が可能となる理由としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの水分散液を被造粒物に噴霧被覆することにより、造粒物表面が低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで被覆され、圧縮成型時には低置換度ヒドロキシプロピルセルロース同士の接触点の増加により、より強固な水素結合を形成し結合性が向上すると考えられる。また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは速やかに吸水膨潤する特性を有するため、上記方法で成型された圧縮成型物は速やかに崩壊するためと考えられる。

【実施例】

【0034】

以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

実施例1

D-マンニトール285gを流動層造粒装置に仕込み、吸気温度：60、排気温度：27~30、流動エア量：50m³/hr、スプレー速度：12g/min、スプレーエア圧：150kPaで低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロピル基置換度：14質量%、平均粒子径：35μm）の7質量%濃度の水分散液214gを噴霧し造粒を行った。造粒物の電顕写真を図1に示した。

得られた顆粒に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム添加混合後、下記の条件で打錠

10

20

30

40

50

を実施した。

組成

D - マンニトール	9.5 質量部
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (ヒドロキシプロポキシ基置換度：1.4 質量%)	5 質量部
ステアリン酸マグネシウム	1 質量部

打錠機 ロータリー打錠機 (菊水製作所社製)

錠剤サイズ 直径：8 mm、曲面半径：10 mm、錠剤質量：200 mg

打錠圧 本圧：0.5 t、0.75 t、1.0 t、予圧：0.3 t

打錠速度 20 rpm

10

得られた錠剤の評価結果 (錠剤硬度、日本薬局方摩損度試験における摩損度、日本薬局方崩壊試験における崩壊時間 (試験液：水)) を表 1 に示す。錠剤硬度は、錠剤の直径方向に一定速度で荷重をかけ、錠剤が破断したときの最大破断強度により測定できる。荷重速度により錠剤硬度が変化する場合があるため、1 mm / 秒の速度で測定を行った。

【0035】

実施例 2

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (ヒドロキシプロポキシ基置換度：1.1 質量%、平均粒子径：33 μm) を用いた以外は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

得られた錠剤を実施例 1 と同様に評価した結果を表 1 に示す。

20

【0036】

比較例 1

実施例 1 と同じ低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて、水分散液ではなく水を用いて造粒を行った。

D - マンニトール 285 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (ヒドロキシプロポキシ基置換度：1.4 質量%、平均粒子径：35 μm) 15 g を流動層造粒装置に仕込み、吸気温度：60、排気温度：27 ~ 30、流動エア量：50 m³ / hr、スプレー速度：12 g / min、スプレーエア圧：150 kPa で精製水 200 g を噴霧し造粒を行った。造粒物の電顕写真を図 2 に示した。

得られた顆粒に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム添加混合後、下記の条件で打錠を実施した。

30

組成

D - マンニトール	9.5 質量部
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (ヒドロキシプロポキシ基置換度：1.4 質量%)	5 質量部
ステアリン酸マグネシウム	1 質量部

打錠機 ロータリー打錠機 (菊水製作所社製)

錠剤サイズ 直径：8 mm、曲面半径：10 mm、錠剤質量：200 mg

打錠圧 本圧：0.5 t、0.75 t、1.0 t、予圧：0.3 t

打錠速度 20 rpm

40

得られた錠剤を実施例 1 と同様に評価した結果を表 1 に示す。

【0037】

比較例 2

実施例 2 と同じ低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて、水分散液ではなく水を用いて造粒を行った。すなわち、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (ヒドロキシプロポキシ基置換度：1.1 質量%、平均粒子径：33 μm) を用いた以外は比較例 1 と同様にして錠剤を得た。

得られた錠剤を実施例 1 と同様に評価した結果を表 1 に示す。

【0038】

比較例 3

50

実施例 1 の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの 7 質量%濃度の水分散液 2 1 4 g に換えて、ヒドロキシプロピルセルロース H P C - L (ヒドロキシプロポキシ基置換度：6 2 質量%) の 7 質量%濃度の水溶液 2 1 4 g を使用した以外は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

得られた錠剤を実施例 1 と同様 to 評価した結果を表 1 に示す。

【 0 0 3 9 】

比較例 4

実施例 1 の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの 7 質量%濃度の水分散液 2 1 4 g に換えて、微結晶セルロース C e o l u s P H - 1 0 1 の 7 質量%濃度の水分散液 2 1 4 g を用いた以外は、実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

得られた錠剤を実施例 1 と同様 to 評価した結果を表 1 に示す。

【 0 0 4 0 】

【表 1】

		実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
噴霧液		水分散液	水分散液	水	水	水溶液	水分散液
添加剤		低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	低置換度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	微結晶セルロース
ヒドロキシプロポキシ基置換度 (質量%)		14	11	14	11	62	-
評価項目	打錠圧						
錠剤硬度 (kgf)	0.50t	2.8	2.5	1.9	1.7	6.3	2.0
	0.75t	5.6	3.5	3.2	2.8	8.9	3.7
	1.00t	7.2	5.7	4.8	3.6	11.3	3.8
錠剤摩損度 (%)	0.50t	0.6	0.8	1.2	1.4	0.3	1.7
	0.75t	0.4	0.5	0.7	0.7	0.1	0.6
	1.00t	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1	0.9
錠剤崩壊時間 (秒)	0.50t	13	10	11	10	660	15
	0.75t	16	12	12	11	696	37
	1.00t	18	15	13	11	702	78

【 0 0 4 1 】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース水分散液を用いて造粒を行った実施例 1、2 では錠剤硬度が高く、摩損性の低い、優れた崩壊性を示した。比較例 1、2 では実施例と比較して錠剤硬度が低く、摩損性が高かった。

この理由としては図 1 の電顕写真に見られるように水分散液を用いた実施例 1 では D - マンニトールの結晶表面を低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで被覆されることにより、圧縮成型時に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース同士の接触点の増加により、強固な水素結合を形成し結合性が向上したものと考えられる。また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは速やかに吸水膨潤する特性を有するため、錠剤は速やかに崩壊したものと考えられる。一方、図 2 の電子顕微鏡にみられるように水分散液を用いない場合、D - マンニトールの結晶表面が低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで被覆されず、成形性が低下したものと考えられる。

比較例 3 は実施例と比較して高い錠剤硬度を示したが、崩壊時間が長い錠剤となった。これはヒドロキシプロポキシ基置換度の高いことにより、結合性は向上したが、ヒドロキシプロピルセルロースが水溶性で、崩壊時にヒドロキシプロピルセルロースの水和ゲル層を形成し、錠剤内への導水性が低下したため、崩壊時間が延長したものと考えられる。

比較例 4 では微結晶セルロースの水分散液を用いて造粒を行ったが、実施例と比較して錠剤硬度が低く、摩損性も高く、崩壊時間も長い錠剤であった。

【0042】

実施例3

アセトアミノフェン120g、200メッシュ乳糖150gを流動層造粒装置に仕込み、吸気温度：60、排気温度：27～28、流動エア量：50m³/hr、スプレ－速度：15g/min、スプレ－エア圧：150kPaで低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロポキシ基置換度：14質量%、平均粒子径：35μm）の7質量%濃度の水分散液428gを噴霧し造粒を行った。

得られた顆粒に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを添加混合後、下記の条件で打錠を実施した。

組成

アセトアミノフェン	40質量部
乳糖	50質量部
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース （ヒドロキシプロポキシ基置換度：14質量%）	10質量部
ステアリン酸マグネシウム	0.5質量部

打錠機 ロータリー打錠機（菊水製作所社製）

錠剤サイズ 直径：8mm、曲面半径：10mm、錠剤質量：200mg

打錠圧 本圧：0.5t、0.75t、1.0t、1.25t 予圧：0.3t

打錠速度 20rpm

得られた錠剤の評価結果（錠剤硬度、日本薬局方摩損度試験における摩損度、日本薬局方崩壊試験における崩壊時間（試験液：水）、及び摩損度試験後のキャッピング発生率）を表2に示す。錠剤硬度は、実施例1と同様にして測定した。キャッピングは、粉体を圧縮して、錠剤を排出する際または排出後に、錠剤が帽子状に剥離する現象であり、日本薬局方記載の摩損度試験法実施後にキャッピングが発生している錠剤数を測定し、キャッピング発生率を、以下の式で算出した。

$$\text{キャッピング発生率} = (\text{キャッピング発生錠数} / \text{試験錠剤数}) \times 100$$

【0043】

比較例5

実施例3の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの7質量%濃度の水分散液428gに換えて、微結晶セルロースCeolusPH-101の7質量%濃度の水分散液428gを使用した以外は実施例3と同様にして錠剤を得た。

得られた錠剤を実施例3と同様に評価した結果を表2に示す。

【0044】

10

20

30

【表 2】

		実施例 3	比較例 5
噴霧液		水分散液	水分散液
添加剤		低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	微結晶セルロース
評価項目	打錠圧		
錠剤硬度 (kgf)	0.50t	2.2	2.0
	0.75t	3.8	3.6
	1.00t	5.1	3.7
	1.25t	7.1	3.3
錠剤摩損度 (%)	0.50t	0.7	1.2
	0.75t	0.4	0.6
	1.00t	0.2	1.5
	1.25t	0.2	2.7
錠剤崩壊時間 (秒)	0.50t	17	15
	0.75t	17	15
	1.00t	20	24
	1.25t	20	130
キャッピング 発生率 (%)	0.50t	0	0
	0.75t	0	0
	1.00t	0	25
	1.25t	0	85

10

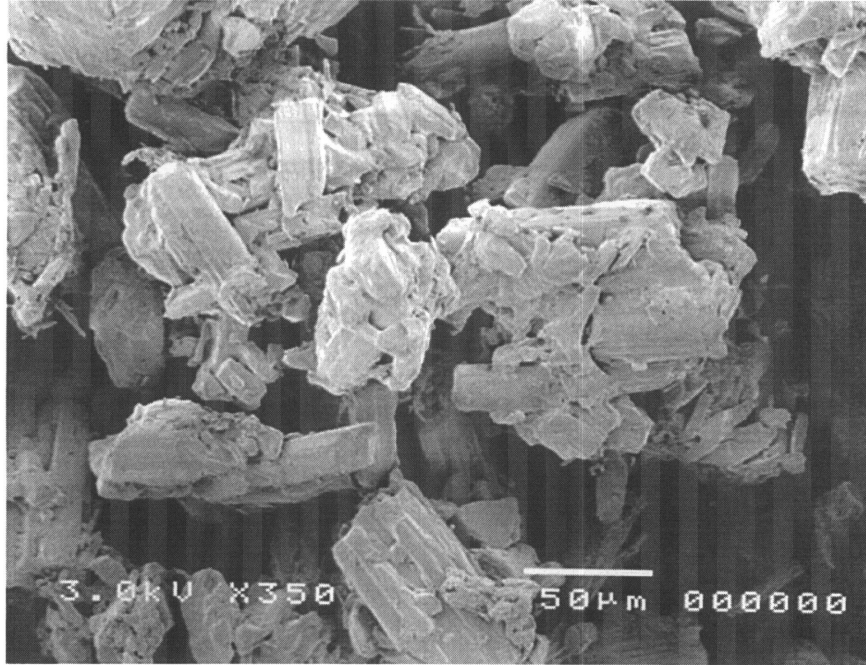
20

【0045】

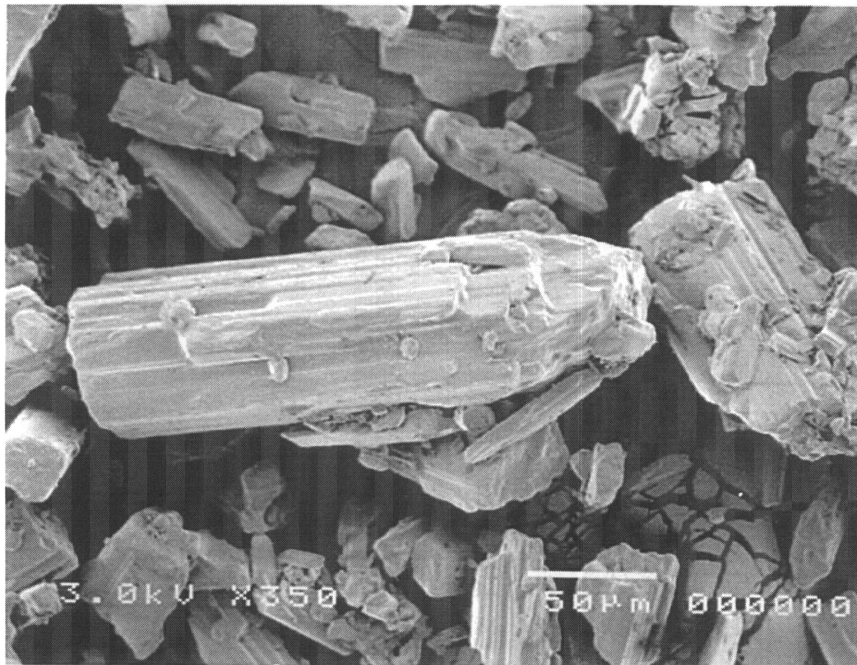
実施例 3 では低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いることにより、錠剤硬度が高く、摩損度が低く、崩壊時間が短く、キャッピング等の打錠障害がない錠剤が得られた。一方、比較例 5 においては錠剤硬度が低く、摩損性が高く、崩壊時間が長く、高い打錠圧の場合キャッピングが発生した。

30

【図1】



【図2】



フロントページの続き

合議体

審判長 星野 紹英

審判官 小川 慶子

審判官 新居田 知生

- (56)参考文献 特開平 2 - 1 7 4 9 3 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 1 8 9 1 (W O , A 1)
特開 2 0 0 0 - 2 8 1 5 6 4 (J P , A)
特許第 5 0 5 3 8 6 5 (J P , B 2)
特開平 7 - 2 4 2 5 6 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 2 6 7 0 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K9/00-9/72, 31/00-31/80, 47/00-47/48