

(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2019-11299

(P2019-11299A)

(43) 公開日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-129857 (P2017-129857)	(71) 出願人	000186588
(22) 出願日	平成29年6月30日 (2017. 6. 30)		小林製薬株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号
		(74) 代理人	110000796
			特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	西林 遼一郎
			大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社中央研究所内
		Fターム(参考)	4C076 AA31 AA36 BB01 DD25 DD51 DD67 DD68 EE31 EE57 FF36

(54) 【発明の名称】糖質素材が非アミノ酸素材で被覆されている経口組成物

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、糖質素材及びアミノ酸素材を含む経口組成物において、糖質素材のメイラード反応が抑制された、つまり変色が抑制された経口組成物（錠剤）を提供する。

【解決手段】 糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物であって、前記糖質素材の表面の一部又は全部が前記非アミノ酸素材で被覆されている、経口組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物であって、前記糖質素材の表面の一部又は全部が前記非アミノ酸素材で被覆されている、経口組成物。

【請求項 2】

前記糖質素材が、グルコサミン又はその塩である、請求項 1 に記載の経口組成物。

【請求項 3】

前記非アミノ酸素材が、カルシウム化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の経口組成物。

10

【請求項 4】

前記カルシウム化合物が、炭酸カルシウムである、請求項 3 に記載の経口組成物。

【請求項 5】

前記カルシウム化合物が、粉体物である、請求項 3 又は 4 に記載の経口組成物。

【請求項 6】

前記アミノ酸素材が、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の経口組成物。

【請求項 7】

造粒物、顆粒剤又は錠剤の形態を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の経口組成物。

20

【請求項 8】

糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物の製造方法であって、
糖質素材及び非アミノ酸素材を混合して、造粒を行う工程、及び
前記工程で得られた造粒物に、アミノ酸素材を混合する工程
を含む経口組成物の製造方法。

【請求項 9】

前記糖質素材が、グルコサミン又はその塩である、請求項 8 に記載の経口組成物の製造方法。

【請求項 10】

前記非アミノ酸素材が、カルシウム化合物である、請求項 8 又は 9 に記載の経口組成物の製造方法。

30

【請求項 11】

前記カルシウム化合物が、炭酸カルシウムである、請求項 10 に記載の経口組成物の製造方法。

【請求項 12】

前記カルシウム化合物が、粉体物である、請求項 10 又は 11 に記載の経口組成物の製造方法。

【請求項 13】

前記アミノ酸素材が、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 8 ～ 12 のいずれかに記載の経口組成物の製造方法。

40

【請求項 14】

前記経口組成物を造粒物、顆粒剤又は錠剤の形態とする、請求項 8 ～ 13 のいずれかに記載の経口組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖質素材が非アミノ酸素材で被覆されている経口組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

50

糖とアミノ酸とは、窒素配糖体をつくり、アマドリ転移を起こし、糖-アミノ結合体が生成される。次の段階でこの生成物の分解が生じ、更に酸化・脱水過程により、反応性に富んだケトアルデヒドが生成され、アミノ酸と反応し、メラノイジンと呼ばれる褐色物質を形成する。この反応はメイラード反応と呼ばれており、メイラード反応により食品の風味が豊かになることもあれば、却って食品が本来持っていた味や風味や品質を大きく損なうこともある。

【0003】

そこで、従来、安定した品質を維持した錠剤を作製する為にメイラード反応を抑制し、錠剤の変色を防ぐことが重要であるとされている（特許文献1及び2）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開2014-197842公報

【特許文献2】特開2010-77123公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、糖質素材及びアミノ酸素材を含む経口組成物において、糖質素材のメイラード反応が抑制された、つまり変色が抑制された経口組成物（錠剤）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】

【0006】

本発明者は、糖質素材を非アミノ酸素材で被覆することで、糖質素材のメイラード反応が抑制された、つまり変色が抑制された経口組成物（錠剤）を作製できることを見出した。

【0007】

経口組成物

項1.

糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物であって、前記糖質素材の表面の一部又は全部が前記非アミノ酸素材で被覆されている、経口組成物。

【0008】

項2.

前記糖質素材が、グルコサミン又はその塩である、前記項1に記載の経口組成物。

【0009】

項3.

前記非アミノ酸素材が、カルシウム化合物である、前記項1又は2に記載の経口組成物。

【0010】

項4.

前記カルシウム化合物が、炭酸カルシウムである、前記項3に記載の経口組成物。

【0011】

項5.

前記カルシウム化合物が、粉体物である、前記項3又は4に記載の経口組成物。

【0012】

項6.

前記アミノ酸素材が、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質からなる群から選ばれる少なくとも1種である、前記項1～5のいずれかに記載の経口組成物。

【0013】

項7.

造粒物、顆粒剤又は錠剤の形態を有する、前記項1～6のいずれかに記載の経口組成物。

【0014】

経口組成物の製造方法

項8.

糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物の製造方法であって、
糖質素材及び非アミノ酸素材を混合して、造粒を行う工程、及び
前記工程で得られた造粒物に、アミノ酸素材を混合する工程
を含む経口組成物の製造方法。

【0015】

項9.

前記糖質素材が、グルコサミン又はその塩である、前記項8に記載の経口組成物の製造方法。

【0016】

項10.

前記非アミノ酸素材が、カルシウム化合物である、前記項8又は9に記載の経口組成物の製造方法。

【0017】

項11.

前記カルシウム化合物が、炭酸カルシウムである、前記項10に記載の経口組成物の製造方法。

【0018】

項12.

前記カルシウム化合物が、粉体物である、前記項10又は11に記載の経口組成物の製造方法。

【0019】

項13.

前記アミノ酸素材が、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質からなる群から選ばれる少なくとも1種である、前記項8～12のいずれかに記載の経口組成物の製造方法。

【0020】

項14.

前記経口組成物を造粒物、顆粒剤又は錠剤の形態とする、前記項8～13のいずれかに記載の経口組成物の製造方法。

【0021】

配合比率の好ましい範囲

前記経口組成物において、糖質素材（グルコサミン又はその塩等）の含有量は、好ましくは10～80重量%である。

【0022】

前記経口組成物において、非アミノ酸素材（カルシウム化合物等）の含有量は、好ましくは0.1～64重量%である。

【0023】

但し、本発明では、前記糖質素材の含有量及び非アミノ酸素材の含有量について、経口組成物中の合計含有量は100重量%を超えないものとする。

【0024】

前記経口組成物において、糖質素材と非アミノ酸素材との配合比率（重量比）は、糖質素材100重量部に対して非アミノ酸素材1～80重量部の範囲であることが好ましい。

【0025】

本発明において、前記「糖質素材の表面の一部又は全部が非アミノ酸素材で被覆されている」とは、本発明の効果を奏する範囲で、糖質素材の表面の一部が非アミノ酸素材で被覆されている態様から糖質素材の表面の全部（ほぼ100%の表面被覆率又は100%表面被覆率）が非アミノ酸素材で被覆されている態様までを含む。

10

20

30

40

50

【0026】

本発明では、後述する通り、非アミノ酸素材による糖質素材の表面の被覆率は高い方が良好である。

【0027】

前記被覆造粒物において、非アミノ酸素材の被覆率については、特に制限されない。

【0028】

非アミノ酸素材による被覆率が「一部」である場合の被覆率は、例えば20%以上程度であり、好ましくは30%以上、より好ましくは40%以上、さらに好ましくは50%以上、特に好ましくは65%以上、最も好ましくは80%以上が挙げられる。

【0029】

10

ここで、「非アミノ酸素材の被覆率」は、造粒物を走査型電子顕微鏡にて観察し、下記式によって造粒物1個毎の被覆率を求め、10個以上の造粒物で求めた被覆率の平均値を算出することにより得られる値である。

【0030】

このような被覆率は、原料として使用する糖質素材、並びに非アミノ酸素材の量、流動層造粒の条件等を適宜設定することによって調節できる。

【0031】

〔数1〕

被覆率(%) = { (造粒物の表面積 - 造粒物において糖質素材が露出している領域の面積) / 造粒物の表面積 } × 100

20

【発明の効果】

【0032】

本発明によれば、経口組成物が糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する時、変色が抑制された経口組成物（錠剤）を提供することができる。

【0033】

本発明によれば、糖質素材のメイラード反応が抑制されている。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】 (1) 糖質素材（グルコサミン塩酸塩）、(2) 非アミノ酸素材（炭酸カルシウム（ホタテ末））及び(3) 造粒物（糖質素材（グルコサミン塩酸塩）：非アミノ酸素材（炭酸カルシウム）＝100：20）の走査型電子顕微鏡写真（350倍）である。

30

【図2】 錠剤の硬度と崩壊時間を表す図である。

【図3】 非アミノ酸素材（炭酸カルシウム）の含有量の違いにおける、造粒あり・なしでの錠剤の硬度の相対比率を表す図である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

(1) 経口組成物

本発明の経口組成物は、糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有し、前記糖質素材の表面の一部又は全部が前記非アミノ酸素材で被覆されていることを特徴とする。

【0036】

40

本発明の経口組成物を用いることで、経口組成物が糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する時、糖質素材のメイラード反応が抑制されており、変色が抑制された経口組成物（錠剤）を作製することができる。

【0037】

また、糖質素材（グルコサミン又はその塩等）の有効成分の配合比率が高く、十分な硬度を有し、優れた崩壊性を示す錠剤を作製することができる。

【0038】

糖質素材

本発明の経口組成物は、メイラード反応を引き起こす糖質素材を含む。

【0039】

50

糖質素材として、単糖類、オリゴ糖類、及び多糖類が好ましい。その構成成分は、三単糖、四単糖、五糖類、六糖類、七糖類、アルドース、ケトース、デオキシ糖、ウロン酸、アミノ糖、糖アルコール、ラクトン、誘導体等が好ましい。

【0040】

具体的には、グルコース、ガラクトース、マンノース、リボース、キシロース、アラビノース等のアルドース中性糖、フルクトース、ソルボース等のケトース中性糖、グルクロン酸、ガラクトツロン酸等の酸性糖質、ラムノース、フコース等のデオキシ糖、グルコサミン等のアミノ糖、アミノ糖のアセチル誘導体等が好ましい。

【0041】

グルコサミン又はその塩

本発明の経口組成物では、糖質素材としてグルコサミン又はその塩を含むことが好ましい。

【0042】

グルコサミンは、グルコースの2位の水酸基がアミノ基に置換した2-アミノグルコース（分子量180）であり、生体成分である糖蛋白質、糖脂質、ムコ多糖類等の重要な生体成分中に幅広く分布する代表的な天然アミノ糖である。グルコサミンは、動物の皮膚、骨、軟骨、及びエビやカニ等の甲殻類の殻等、様々な組織に含まれている。

【0043】

本発明で使用するグルコサミンは、その由来や製造方法によって特に制限されるものではない。例えば、本発明が対象とするグルコサミンには、植物を原料として発酵により製造される発酵グルコサミンも含まれる。また、本発明が対象とするグルコサミンには、N-アセチルグルコサミンも含まれる。

【0044】

グルコサミンの塩としては、薬学的に許容される塩であればよく、その限りにおいて特に制限されるものではない。例えば、塩酸、硫酸、硝酸又はリン酸等の無機酸との塩；クエン酸、コハク酸、酢酸、酒石酸又は乳酸等の有機酸との塩であることが好ましい。好ましくはグルコサミン塩酸塩やグルコサミン硫酸塩等のグルコサミンの無機酸塩である。

【0045】

グルコサミン又はその塩には、関節痛の緩和効果、血流促進効果、及び美肌効果があることが知られている。このため、グルコサミン又はその塩は、上記作用機能を有するサプリメント（食品）、医薬部外品または医薬品の有効成分として有用である。

【0046】

非アミノ酸素材

非アミノ酸素材は、鉄化合物、マグネシウム化合物、カリウム化合物、カルシウム化合物等である

カルシウム化合物

本発明の経口組成物が含む非アミノ酸素材は、カルシウム化合物が好ましい。

【0047】

前記カルシウム化合物は、炭酸カルシウム（貝殻未焼成カルシウム、サンゴ未焼成カルシウム、真珠層未焼成カルシウム、卵殻未焼成カルシウム、うに殻焼成カルシウム、貝殻焼成カルシウム、造礁サンゴ焼成カルシウム、卵殻焼成カルシウムを含む）、リン酸カルシウム（骨未焼成カルシウム、骨焼成カルシウム、乳清焼成カルシウムを含む）、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、塩化カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ピロリン酸二水素カルシウム（ピロリン酸カルシウム）、酢酸カルシウム、クエン酸カルシウム、及びステアロイル乳酸カルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

【0048】

カルシウム化合物は、その形状は問わず、粉末状、粉碎状または顆粒状を有するものであっても良い。

10

20

30

40

50

【0049】

前記カルシウム化合物は、粉体物であることが好ましい。

【0050】

カルシウム化合物の大きさ（粒度）は、特に制限されない。カルシウム化合物の平均粒子径として、好ましくは0.1～500 μmであり、より好ましくは0.3～100 μmであり、更に好ましくは0.5～50 μmである。

【0051】

ここで平均粒子径は、レーザー回折・散乱法によって求めた粒度分布における積算値50%での粒子径を意味する。レーザー回折・散乱法とは、粒子に対してレーザー光を当てたときに粒子サイズによって回折散乱光の光強度分布が異なることを利用して粒子サイズを測定する方法であり、通常、レーザー回折式の粒度分布測定装置（例えば、株式会社島津製作所製「レーザー式粒度分析計SALD-2200」）を用いることにより求めることができる。

10

【0052】

アミノ酸素材

アミノ酸素材は、糖質素材と反応してメイラード反応を引き起こす成分である。メイラード反応は糖類とアミノ基とによる反応であることから、アミノ基（-NH₂）とカルボキシル基（-COOH）をもつ化合物であるアミノ酸等である。

【0053】

アミノ酸素材は、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質からなる群から選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

20

【0054】

配合比率の好ましい範囲

経口組成物において、糖質素材（グルコサミン又はその塩等）及び非アミノ酸素材（カルシウム化合物等）の含有量及び配合比率は、経口組成物がアミノ酸素材（アミノ酸等）を含有する時、糖質素材のメイラード反応が抑制され、変色が抑制された経口組成物となる範囲に調整することが好ましい。

【0055】

前記経口組成物及び造粒物において、糖質素材の含有量は、好ましくは10～80重量%であり、より好ましくは20～70重量%であり、更に好ましくは30～70重量%である。

30

【0056】

前記経口組成物及び造粒物において、非アミノ酸素材の含有量は、好ましくは0.1～64重量%であり、より好ましくは0.2～56重量%であり、更に好ましくは0.3～56重量%である。

【0057】

但し、本発明では、前記糖質素材の含有量及び非アミノ酸素材の含有量ついて、経口組成物中の合計含有量は100重量%を超えないものとする。

【0058】

前記経口組成物及び造粒物において、糖質素材と非アミノ酸素材との配合比率（重量比）は、糖質素材100重量部に対して非アミノ酸素材の重量として、1～80重量部であることが好ましく、5～60重量部であることがより好ましく、10～40重量部であることがさらに好ましく、15～30重量部であることが特に好ましく、15～25重量部であることが最も好ましい。

40

【0059】

本発明では、本発明の効果を奏する範囲で、糖質素材の表面の一部が非アミノ酸素材で被覆されている態様から糖質素材の表面の全部（ほぼ100%の表面被覆率或いは100%表面被覆率）が非アミノ酸素材で被覆されている態様までを含む。本発明では、非アミノ酸素材による糖質素材の表面の被覆率は高い方が良好である。

【0060】

変色抑制剤

50

本発明の経口組成物は、経口組成物がアミノ酸素材を含有する時、糖質素材を含む経口組成物の変色抑制剤である。本発明の経口組成物は、非アミノ酸素材を含むことから、糖質素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物の変色抑制剤として有用である。

【0061】

変色抑制方法

本発明の経口組成物は、経口組成物がアミノ酸素材を含有する時、糖質素材の表面の一部又は全部を非アミノ酸素材で被覆することで、組成物の変色を抑制することができる。

【0062】

本発明の変色抑制剤という用途は、経口組成物が糖質素材及びアミノ酸素材を含有する時、糖質素材の表面の一部又は全部を非アミノ酸素材で被覆することで、経口組成物の変色を抑制できるという未知の属性を発見したことにより見いだされたものである。

10

【0063】

また、その属性により見いだされた用途は、糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物について、従来知られている用途とは異なる新たなものである。

【0064】

(2) 造粒物

本発明は、造粒物が糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する時、前記糖質素材の表面の一部又は全部が前記非アミノ酸素材で被覆されていることを特徴とする造粒物である。

【0065】

造粒物に含まれる各成分及び各成分の含有量は、前記経口組成物の態様を採用することができる。

20

【0066】

造粒物の平均粒度

造粒物の大きさ（粒度）は、特に制限されない。

【0067】

造粒物の平均粒子径として、好ましくは1~2,000 μm であり、より好ましくは5~1,500 μm であり、更に好ましくは10~1,000 μm である。

【0068】

ここで平均粒子径は、前述と同じ、レーザー回折・散乱法によって求めた粒度分布における積算値50%での粒子径を意味する。

30

【0069】

経口組成物（造粒物）の製造方法

本発明の糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材を含有する経口組成物（造粒物）は、

糖質素材及び非アミノ酸素材を混合して、造粒を行う工程、及び
前記工程で得られた造粒物に、アミノ酸素材を混合する工程
を含む方法により製造することができる。

【0070】

造粒は、通常、慣用の造粒機を用いて行われる。造粒機として、例えば、流動層造粒機、攪拌造粒機、押出し造粒機等を挙げることができる。

40

【0071】

造粒は、例えば、前記造粒機の造粒槽内で、前記グルコサミン又はその塩及びカルシウム粉末を混合する。その混合物に水やエタノール、さらにそれらに還元麦芽糖などを含めた水溶液等のバインダーを均一に噴霧しながら行うことができる。

【0072】

造粒槽中の給気温度、噴霧液の温度等の造粒時の条件は適宜設定できる。通常、給気温度は40~90℃が好ましい。また、噴霧液の温度は10~40℃が好ましい。

【0073】

造粒物（顆粒）は、必要に応じて乾燥し、含有する水を除去する。乾燥温度は、20~90

50

℃が好ましい。

【0074】

乾燥した造粒物（顆粒）は、必要に応じて、適宜整粒を行うことができる。

【0075】

次いで造粒物（顆粒）を打錠して、錠剤の形状に成形する。

【0076】

本発明の経口組成物（造粒物）の製造方法を採用することで、糖質素材（グルコサミン又はその塩等）の表面の一部又は全部が非アミノ酸素材（カルシウム化合物等）で被覆されている経口組成物を作製することができる。得られた経口組成物は、糖質素材のメイラード反応が抑制され変色が抑制される。

10

【0077】

（3）経口組成物の形態

本発明の経口組成物は、糖質素材（グルコサミン又はその塩等）、非アミノ酸素材（カルシウム化合物等）及びアミノ酸素材（アミノ酸、ペプチド、タンパク質等）を含有し、本発明の効果に基づいて、商品の品質が保持できれば良く、その限りにおいて、経口組成物の形態、使用態様、及び用途を特に限定するものではない。

【0078】

本発明の経口組成物は、顆粒剤又は錠剤の形態を有することが好ましい。本発明の経口組成物の使用態様として、食品組成物（各種保健機能食品等）や医薬組成物等が挙げられ、経口医薬組成物（医薬部外品を含む）、食品組成物（食品添加剤を含む）等が好ましい。

20

【0079】

経口医薬組成物は、そのまま経口医薬組成物としても良いし、医薬品の分野において許容される担体や添加剤と共に様々な剤形に調製しても良い。

【0080】

経口医薬組成物の剤形は、散剤、錠剤、顆粒剤、丸剤、チュアブル錠、ドライシロップ剤等の固形剤が好ましい。また、薬効成分の放出性を制御した製剤形態を有するものであっても良い（例えば、速放性製剤、徐放性製剤等）。このような剤形を有する製剤は、当業界の慣用法に従って調製することができる。

【0081】

経口医薬組成物の投与量（摂取量）は、特に制限されず、製剤の用途、患者の年齢、性別、治療すべき症状の程度、投与方法等により決定される。

30

【0082】

食品組成物は、糖質素材、非アミノ酸素材及びアミノ酸素材の生理作用に基づいて、各種の保健機能食品（栄養機能食品、特定保健用食品、サプリメント等）、病者用食品等の機能性食品として調製することができる。

【0083】

食品として調製する場合、継続的な摂取が行い易いように、例えば顆粒剤、散剤、錠剤（チュアブル剤等を含む）、丸剤等の形態で調製することも可能である。食品組成物として、中でも錠剤の形態が、摂取の簡便さの点からは好ましい。

40

【0084】

食品組成物は、食品の分野で許容される担体を用いて、常法に従って適宜調製することができる。

【0085】

また、本発明の効果が抑制されない範囲であれば、通常の添加物として許容される賦形剤、安定剤、分散剤、流動化剤、緩衝剤、湿潤剤、粘稠剤、防腐剤、pH調整剤、溶剤、溶解補助剤等の任意成分を所望に応じて添加することもできる。

【0086】

糖質素材及び非アミノ酸素材の含有割合

錠剤における糖質素材及び非アミノ酸素材の含有割合は、特に制限されない。糖質素材

50

及び非アミノ酸素材が錠剤の有効成分である場合、合計で好ましくは50重量%以上、より好ましくは60重量%以上である。

【0087】

(4) 錠剤の製造方法

本発明では、糖質素材（グルコサミン又はその塩等）、非アミノ酸素材（カルシウム化合物等）及びアミノ酸素材（アミノ酸、ペプチド、タンパク質等）を含有する錠剤は、糖質素材及び非アミノ酸素材を混合して、造粒を行う工程、前記工程で得られた造粒物に、アミノ酸素材を混合する工程、及び前記工程で得られた混合物を打錠する工程を含む方法により製造することができる。

10

【0088】

本発明の錠剤は、当業界の慣用法に従って、製造することができる。

【0089】

造粒は、上記造粒物の製造方法を採用することができる。

【0090】

次いで造粒物（顆粒）を打錠して、錠剤の形状に成形する。

【0091】

打錠は、造粒物を筒状の臼に充填し、充填された造粒物をすりきり板で一定量にすりきり、上下の杵で圧縮して行われる。打錠機は、高速回転式錠剤機等の公知の装置を使用することができる。

20

【0092】

打錠圧等の操作条件については、製造する錠剤の形状、大きさ等により異なる。例えば、直径5～20mm、曲率半径6～24mmの杵を装着した打錠機を使用し、造粒物を打錠加工する。例えば200mg錠の丸型錠剤を製造する場合、打錠圧を10kN程度の条件で打錠成形することが好ましい。

【0093】

錠剤の態様

この様にして製造される錠剤は、錠剤硬度として40N以上を保持し、錠剤として十分な硬度を有している。錠剤の硬度は、ロードセル式硬度計を用いて、複数個の錠剤の硬度を測定し、その平均値を求めることで決定する。

30

【0094】

錠剤硬度が上記範囲内であれば、製造中、輸送中、服用摂取時等に錠剤の剤形が崩れることなく、十分な剤形維持性を有し、PTP包装にも対応可能である。

【0095】

本発明の錠剤は、その形状、大きさ等について特に制限はされない。形状については、例えば、丸型、楕円型、三角型、四角型等のあらゆる形状を挙げることができる。大きさについては、例えば、直径5～20mm程度、重量100～2,000mg程度の剤形とすることができる。

【0096】

錠剤は、素錠（裸錠）であっても良く、錠剤の安定化及び矯味や矯臭等の目的で表面にコーティングを施したコーティング錠であっても良い。コーティング錠には糖衣錠や、水溶性、腸溶性又は胃溶性の高分子基剤を含むフィルムで被覆したフィルムコーティング剤（胃溶錠、腸溶錠）が含まれる。

40

【0097】

錠剤は、その用途を限定されず、医薬品（医薬部外品を含む）であっても食品であってもよい。更に用法も限定されず、内服用錠剤、口腔用錠剤（トローチ錠、パッカル錠、舌下錠、チュアブル錠、口腔内崩壊錠）であってもよい。

【0098】

経口組成物がアミノ酸素材（アミノ酸、ペプチド及びタンパク質）を含有する場合に、本発明の経口組成物（造粒物、顆粒剤又は錠剤）の製造過程において、予め非アミノ酸素

50

材（カルシウム化合物等）で糖質素材（グルコサミン又はその塩等）を包む造粒工程を経ることにより、従来の単に混合する方法に比べて、糖質素材とアミノ酸素材とのメイラード反応が抑制される。

【0099】

具体例は、カルシウム化合物（カルシウム粉末等）でグルコサミンを被覆させることで、追加成分のアミノ酸やペプチドとグルコサミンとのメイラード反応による変色が抑制される。

【0100】

つまり、経口組成物がアミノ酸素材を含む場合でも、糖質素材の表面に非アミノ酸素材が被覆（吸着）されているので、変色の抑制された高い品質の糖質素材（グルコサミン又はその塩等）及び非アミノ酸素材（カルシウム化合物等）を含有する錠剤を製造することが可能である。

10

【0101】

更に、糖質素材の表面に非アミノ酸素材が被覆させることで、有効成分（グルコサミン又はその塩及びカルシウム化合物）の含有量を増加させて、且つ目的とする錠剤硬度を保持した錠剤を製造することが可能である。

【0102】

本発明は、糖質素材及び非アミノ酸素材を含有する組成物において、変色を抑制し、錠剤等の製剤性を改善した技術である。

【0103】

本発明の経口組成物を用いて、打錠して錠剤を作製すると、錠剤が欠け難く硬度は維持され、しかも錠剤の崩壊性が高い。

20

【0104】

本発明では、錠剤を作製する際に、予め非アミノ酸素材で糖質素材の表面を被覆する造粒工程を経ることで、打錠した際に、硬度を高めつつ、適度な崩壊性（崩壊時間が短い）を有する錠剤を作製することが可能となる。

【0105】

本発明の食品組成物（錠剤）では、糖質素材の配合比率が高く、十分な硬度を有し、優れた崩壊性を示す。

【実施例】

30

【0106】

（試験1）組成物（造粒物）の変色試験

使用原料

グルコサミン塩酸塩（糖質素材）

炭酸カルシウム：ホタテ末（貝殻末焼成カルシウム、炭酸カルシウム94重量%以上含有）（非アミノ酸素材）

魚肉抽出物（アンセリン10重量%以上含有）

鶏軟骨抽出物（II型コラーゲン30重量%以上含有）

L-アルギニン

L-シトルリン

40

結晶セルロース

還元麦芽糖

ショ糖脂肪酸エステル

【0107】

1. 造粒物の作製（実施例のみ）

攪拌混合造粒装置を用い、グルコサミン塩酸塩と炭酸カルシウム（ホタテ末）とを100:20の重量比率で混合した。混合条件は、攪拌混合造粒装置はVG-05（株式会社パウレック）を用い、ブレード回転数100rpm、クロススクリー3,600rpmとした。

【0108】

混合中に、15重量%の還元麦芽糖を含む水溶液を、造粒物中の還元麦芽糖の最終含有量

50

が0.63重量%になるように添加し、添加後1分間同条件で攪拌した。その後、流動層造粒機（MP-01、株式会社パウレック）を用い、給気温度60℃、排気温度30℃で乾燥させた。

【0109】

水分値が1重量%以下になるまで乾燥させた後、メッシュサイズ1.0mmで篩過した。

【0110】

得られた造粒物（実施例1）を走査型電子顕微鏡にて観察したところ、グルコサミン塩酸塩が炭酸カルシウムで被覆されており、前述する手法で炭酸カルシウムの被覆率を算出すると、90%以上であった（図1）。

【0111】

2. 組成物の作製

表1に従い、組成物を混合した。

【0112】

比較例では、グルコサミン塩酸塩、炭酸カルシウム、及び還元麦芽糖は造粒を行わずに混合し、実施例は1.で作成した造粒物を使用して混合した。

【0113】

3. 変色試験

温度50℃、相対湿度60%条件下で5日間静置し、製造時と比べた変色の程度を評価した。評価は、被験者10名に、10点（変色していない状態）から1点（変色激しい状態）の10段階で判定させる方法で行い、平均値を算出した。

【0114】

【表1】

		比較例 1	実施例 1	参考例 1
グルコサミン塩酸塩		71.5	-	71.5
炭酸カルシウム		14.3	-	14.3
還元麦芽糖		0.63	-	0.63
造粒物	グルコサミン塩酸塩	-	71.5	-
	炭酸カルシウム	-	14.3	-
	還元麦芽糖	-	0.63	-
L-アルギニン		3.9	3.9	-
L-シトルリン		3.9	3.9	-
鶏軟骨抽出物 （II型コラーゲン含有）		1.5	1.5	-
魚肉抽出物 （イミダゾールペプチド含有）		4.27	4.27	-
結晶セルロース		-	-	13.57
合計（g）		100	100	100
変色点平均 （10段階評価）		3.4	7.8	8.1

【0115】

変色試験の考察

糖質素材としてグルコサミン塩酸塩を用い、非アミノ酸素材として炭酸カルシウムで被覆造粒物を用いて作成した組成物（実施例1）は、グルコサミン塩酸塩が炭酸カルシウムで被覆されていない状態で含有させた組成物（比較例1）に剤比べて、変色を抑制することができた。

【0116】

（試験2）錠剤の変色試験

1. 錠剤の作製

表2に従い、組成物を混合して（実施例2の造粒物は、上記試験1で製造した造粒物を使用した）、300mgを8φ（直径8mm）の糖衣R杵、打圧10kNで打錠した。

【0117】

2. 変色試験

温度50℃、相対湿度60%条件下で5日間静置し、製造時と比べた変色の程度を評価した。評価は、被験者10名に、10点（変色していない状態）から1点（変色激しい状態）の10段階で判定させる方法で行い、平均値を算出した。

【0118】

【表2】

		比較例 2	実施例 2
グルコサミン塩酸塩		56.8	-
炭酸カルシウム		11.36	-
還元麦芽糖		0.5	-
造粒物	グルコサミン塩酸塩	-	56.8
	炭酸カルシウム	-	11.36
	還元麦芽糖	-	0.5
L-アルギニン		3.08	3.08
L-シトルリン		3.08	3.08
鶏軟骨抽出物 （II型コラーゲン含有）		1.20	1.20
魚肉抽出物 （イミダゾールペプチド含有）		3.58	3.58
結晶セルロース		19.4	19.4
ショ糖脂肪酸エステル		1	1
合計（g）		100	100
変色有無 （10段階評価）		3.8	7.9

10

20

【0119】

変色試験の考察

糖質素材としてグルコサミン塩酸塩を用い、非アミノ酸素材として炭酸カルシウムで被覆させた造粒物を用いて作製した錠剤（実施例2）は、グルコサミン塩酸塩が炭酸カルシウムで被覆されていない状態で含有させた錠剤（比較例2）に比べて、変色を抑制することができた。

30

【0120】

本発明によれば、アミノ酸素材（L-アルギニン、L-シトルリン、軟骨抽出物、魚肉抽出物等）を含有していても、糖質素材（グルコサミン塩酸塩）を非アミノ酸素材（炭酸カルシウム等）で被覆することで、糖質素材のメイラード反応が抑制され、変色しにくい経口組成物（錠剤）を作製することができる。

【0121】

（試験3）錠剤の硬度測定及び崩壊性試験

40

<錠剤の作製>

1. 造粒物の作製（実施例のみ）

攪拌混合造粒装置を用い、グルコサミン塩酸塩と炭酸カルシウム（ホタテ末）とを100:10、100:17、100:20、100:22.3、100:30、100:40の重量比率で混合した。混合条件は、攪拌混合造粒装置はVG-05（株式会社パウレック）を用い、ブレード回転数100rpm、クロススクリー3,600rpmとした。

【0122】

混合中に、15重量%の還元麦芽糖を含む水溶液を、組成物中の還元麦芽糖の最終含有量が0.5重量%になるように添加し、添加後1分間同条件で攪拌した。その後、流動層造粒機（MP-01、株式会社パウレック）を用い、給気温度60℃、排気温度30℃で乾燥させた。

50

【0123】

水分値が1重量%以下になるまで乾燥させた後、メッシュサイズ1.0mmで篩過した。

【0124】

得られた造粒物（実施例5）を走査型電子顕微鏡で観察したところ、グルコサミン塩酸塩が炭酸カルシウムで被覆されており、前述する手法で炭酸カルシウムの被覆率を算出すると、90%以上であった（図1）。

【0125】

2. 打錠

表3及び4に従い、組成物を混合した。比較例では、グルコサミン塩酸塩、炭酸カルシウム、および還元麦芽糖は造粒を行わずに混合し、実施例は上記1. で作成した造粒物を使用して混合した。混合した後、200mgの8φ（直径8mm）の糖衣R杵、打圧10kNで打錠し、錠剤を得た。

【0126】

3. 硬度測定及び崩壊性試験

製造した錠剤について、硬度測定及び崩壊性試験を実施した。

【0127】

硬度測定は岡田精工株式会社のロードセル式錠剤硬度計を用いた。

【0128】

崩壊性試験は各n=6で崩壊時間を測定し、平均値を算出した。崩壊性試験は日本薬局方解説書一般試験法に基づき、崩壊液は37℃の水を用いた。

【0129】

【表3】

	参考例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7
グルコサミン塩酸塩 ：炭酸カルシウム (重量比)	100:0	100:10	100:17	100:20	100:22.3	100:30
グルコサミン塩酸塩	56.8	56.8	56.8	56.8	56.8	56.8
炭酸カルシウム	0	5.68	8.52	11.36	12.7	17.04
還元麦芽糖	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
結晶セルロース	41.7	36.02	33.18	30.34	29.0	24.7
ショ糖脂肪酸エステル	1	1	1	1	1	1
合計 (g)	100	100	100	100	100	100
硬度 (N)	70	52	41	30	29	15

【0130】

【表 4】

		実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
グルコサミン塩酸塩 ：炭酸カルシウム (重量比)		100:10	100:17	100:20	100:22.3	100:30
造粒物	グルコサミン塩酸塩	56.8	56.8	56.8	56.8	56.8
	炭酸カルシウム	5.68	8.52	11.36	12.7	17.04
	還元麦芽糖	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
結晶セルロース		36.02	33.18	30.34	29.0	24.7
ショ糖脂肪酸エステル		1	1	1	1	1
合計 (g)		100	100	100	100	100
硬度 (N)		67	64	61	60	42
崩壊時間 (秒)		72	41	30	20	13

10

【0131】

錠剤の硬度測定及び崩壊性試験の考察

糖質素材としてグルコサミン塩酸塩を用い、非アミノ酸素材として炭酸カルシウムで被覆させた造粒物を用いて作製した錠剤（実施例3～7）は、グルコサミン塩酸塩が炭酸カルシウムで被覆されていない状態で含有させた錠剤（比較例3～7）比べて、錠剤硬度を維持し、錠剤の崩壊時間を短縮することができた（図2及び3）。

20

【0132】

このように、グルコサミン塩酸塩を炭酸カルシウムで被覆させた造粒物を用いることにより、グルコサミン又はその塩の配合比率が高く、十分な硬度を有し、かつ優れた崩壊性を示す錠剤を作製できた。

【0133】

(4) 処方例

表5に示す処方に従って錠剤を調製した。

【0134】

グルコサミン塩酸塩及び未焼成カルシウムは、還元麦芽糖をバインダーとして、実施例と同様に造粒した。

30

【0135】

得られた造粒物とその他成分（シェラック以外）を混合した混合粉末310mgを8φ（直径8mm）の糖衣R杵、打圧10kNで打錠し、シェラックでコーティングした。得られたものは、十分な硬度と優れた崩壊性を有するとともに変色しにくい錠剤であった。

【0136】

【表 5】

原料名	9 粒摂取／日
	一日摂取重量 (mg)
グルコサミン塩酸塩	1,500
未焼成カルシウム	334.4
L-アルギニン	86
L-シトルリン	86
鶏軟骨エキス	33.5
魚肉抽出物	33
ビタミン C	16
クエン酸第一鉄ナトリウム	15
ビタミン D	0.02
結晶セルロース	478.6
デキストリン	67
食用油脂	60.8
微粒二酸化ケイ素	32.9
ステアリン酸カルシウム	30.1
還元麦芽糖	13.8
ショ糖	2.9
シェラック	13.95

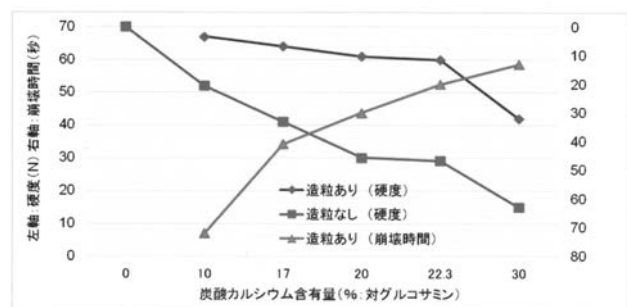
10

20

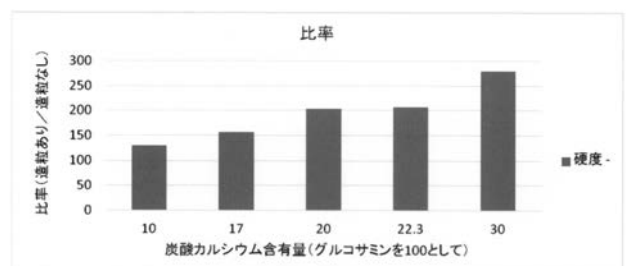
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

F I

A 6 1 K 9/20

テーマコード (参考)