

(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2006-111582

(P2006-111582A)

(43) 公開日 平成18年4月27日(2006.4.27)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 33/06 (2006.01)	A 61K 33/06	4 B 018
A23L 1/304 (2006.01)	A 23L 1/304	4 C 076
A61K 9/16 (2006.01)	A 61K 9/16	4 C 086
A61K 9/20 (2006.01)	A 61K 9/20	4 C 087
A61K 33/10 (2006.01)	A 61K 33/10	

審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-301516 (P2004-301516)	(71) 出願人 000001904
(22) 出願日	平成16年10月15日 (2004.10.15)	サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
		(74) 代理人 100089705 弁理士 社本 一夫
		(74) 代理人 100076691 弁理士 増井 忠式
		(74) 代理人 100075270 弁理士 小林 泰
		(74) 代理人 100080137 弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人 100096013 弁理士 富田 博行
		(74) 代理人 100092886 弁理士 村上 清

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カルシウム含有顆粒の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】カルシウム素材を含有する打錠用顆粒の取り扱いが容易な製造方法の提供。

【解決手段】結合剤の代替品として、キシロオリゴ糖を使用する。具体的には、カルシウムを含有する粉末を造粒するに際し、造粒工程前または造粒工程中にカルシウムを含有する粉末にキシロオリゴ糖を添加して造粒することを特徴とする。使用するカルシウム素材としての粉末、は卵殻カルシウム、ドロマイド、貝殻カルシウム等が選択される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

キシロオリゴ糖を添加して造粒することを特徴とする、カルシウムを含有する顆粒の製造方法。

【請求項 2】

造粒工程前または造粒工程中にキシロオリゴ糖を添加して造粒することを特徴とする、カルシウムを含有する顆粒の製造方法。

【請求項 3】

キシロオリゴ糖の添加を、造粒工程前にカルシウムを含有する粉末と混合、または造粒工程中にキシロオリゴ糖を溶解した水を、カルシウムを含有する粉末に添加、噴霧、もしくは注加することにより行う、請求項1または2記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。 10

【請求項 4】

造粒を、流動層造粒法で行うことを特徴とする、請求項1ないし3のいずれか1項記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。

【請求項 5】

顆粒中のキシロオリゴ糖の含量を、全固形分に対して10~70重量%とすることを特徴とする、請求項1ないし4のいずれか1項記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。

【請求項 6】

カルシウムを含有する粉末が、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウムマグネシウム、グルコン酸カルシウム、リン酸カルシウムおよび硫酸カルシウムからなる群から選択されるか、あるいはこれらの二種以上の混合物を含有する、請求項1ないし4のいずれか1項記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。 20

【請求項 7】

カルシウムを含有する粉末が、卵殻カルシウム、ドロマイドおよび貝殻カルシウムからなる群から選ばれる一種またはそれ以上からなる、請求項1ないし6のいずれか1項記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。

【請求項 8】

カルシウムを含有する粉末にキシロオリゴ糖を混合し、水を噴霧する流動層造粒法にて製造することを特徴とする、請求項1ないし7のいずれか1項記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。 30

【請求項 9】

顆粒が打錠用顆粒である請求項1ないし8のいずれか1項記載のカルシウムを含有する顆粒の製造方法。

【請求項 10】

請求項1~9記載の方法で製造されたカルシウムを含有する顆粒。

【請求項 11】

請求項10記載の顆粒を圧縮成形して得られる錠剤。

【請求項 12】

顆粒と共に、または顆粒中の追加成分として、ビタミンD、ビタミンKおよびマグネシウム塩からなる群から選択される成分の少なくとも一種を含有する、請求項11記載のカルシウムを含有する錠剤。 40

【請求項 13】

ビタミンD、ビタミンKおよびマグネシウム塩からなる群から選択される成分がカルシウム吸収促進機能を有することを特徴とする、請求項12記載のカルシウムを含有する錠剤。

【発明の詳細な説明】**【発明の分野】****【0001】**

本発明は、カルシウムを含有する粉末を顆粒化する方法および当該方法により製造された健康食品に関する。 50

【従来の技術】**【0002】**

近年、日本人の食生活は豊かになったがその反面、摂取する栄養素に偏りが生じてきており、国民栄養調査によるとカルシウムに関しては厚労省の定める基準値を下回る結果となっている。このようなカルシウムの摂取不足は骨粗鬆症を引き起こす大きな原因であり、骨粗鬆症は日本人の高齢化に伴って深刻な問題となっている。

【0003】

従来からカルシウムを補給し、骨粗鬆症を予防する目的等で、カルシウムを含有した錠剤が利用されている。しかしながら、カルシウムを含む粉末は極めて流動性に乏しいため、そのままで打錠しようとしても、打錠工程に問題が生じて、連続的に錠剤を製造することは不可能である。

【0004】

そのため、カルシウムを含む粉末を効率良く打錠するための種々の工夫や試みが行われている。例えば、セルロースやデキストリン等の賦形剤を多量に用い、これとカルシウムを混合して打錠する方法が考えられる。また、カルボキシメチルセルロースナトリウム、プルラン、アラビアガム、キサンタンガム、グアガム、ゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤を利用して、流動性を改善したカルシウム顆粒を得ることができる。得られた顆粒を圧縮成形することができるが、更に、打錠成形性、強度や食味の改善のため、糖アルコールにて被覆した顆粒を用いて打錠する方法も示されている（特開2003-63951）。

【0005】

しかしながら、消費者は、セルロースやデキストリンのような賦形剤や各種結合剤が添加されて、かさばったものよりも、できるだけ純粋な健康食品素材のみで調製されたものを望んでいる現状がある。

【0006】

従って、カルシウム粉末を容易に造粒でき、生じた顆粒が、賦形剤や結合を使用せずに打錠できる有効な技術の開発が求められている。

【特許文献1】特開2003-63951

【特許文献2】特表2002-529496

【特許文献3】特開平7-67575

【特許文献4】特開2001-8666

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

本発明は、取り扱いが容易なカルシウムを含有する顆粒、特に打錠用顆粒の製造方法を提供する。

本発明はまた、カルシウムを含有する粉末を用いて錠剤型の健康食品を製造するに際し、賦形剤や結合剤などの健康食品本来の機能とは直接関係しない成分の使用を低減した健康食品、およびその製造方法を提供する。

【課題を解決するための手段】**【0008】**

本発明者らは、健康素材やミネラル関連素材（吸収促進剤）などに着目し、その中で、造粒の補助的な効果の有無について検討した。その結果、おどろくべきことに、整腸効果を持つキシロオリゴ糖を結合剤的に用いることで、結合剤や賦形剤をもちいることなく、良好な顆粒が得られることをみいだした。

【0009】

本発明の方法は、結合剤の代替品として、キシロオリゴ糖を使用する。すなわち、カルシウムを含有する粉末を造粒するに際して、造粒工程前または造粒工程中にカルシウムを含有する粉末にキシロオリゴ糖を添加して造粒することを特徴とする、カルシウムを含有する顆粒の製造方法である。

10

20

30

40

50

【発明の実施の形態】

【0010】

本発明で用いられるカルシウムを含有する粉末成分とは、塩類などカルシウムを含有する粉末をいう。カルシウムを含む成分としては、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウムマグネシウム、グルコン酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムまたはこれらの水和物などが上げられる。

【0011】

例えはそれらカルシウムを含有する粉末成分は、牛骨粉、魚骨粉、卵殻カルシウム、乳清カルシウム、ドロマイド等として入手することができる。

また、本発明の顆粒は、本発明の効果を損なわない限り、上記カルシウムを含有する粉末とキシロオリゴ糖のほか、任意の所望成分を含有することができる。例えは、マグネシウム塩、ビタミンA、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD3、ビタミンK2等のビタミン類、イソフラボン、イヌリン、オリゴフルクトース、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等の滑沢剤、乳糖、ショ糖、デキストリン、セルロース、コーンスターク等の賦型剤、香料、アミノ酸、オリゴ糖、たんぱく分解物糖があげられる。

【0012】

係る任意の成分は、キシロオリゴ糖で造粒する前にカルシウムを含有する粉末と混合する、或いは圧縮成形前の顆粒と混合する等の任意の方法で顆粒中あるいは錠剤に配合することができる。

【0013】

キシロオリゴ糖とは、コーンコブ、綿実殻等から得られるホモ多糖キシラン（ヘミセルロース）を原料とし、キシロースが数個結合したオリゴ糖のことを言う。白色でわずかな甘味を有する無臭の結晶性の粉末である。例えは、本出願人が商品名「キシロオリゴ95P」として市販しているものを使用すると都合がよい。キシロオリゴ糖が整腸作用を有することは広く知られており、その使用は、カルシウム含有食品に整腸作用を付与するという点からも、従来の結合剤を使用した製品に比較して、好ましい。整腸作用以外にも、キシロオリゴ糖の大腸癌予防効果や、ミネラル吸収促進効果（特許第3462535号）が知られており、これらの効果が期待されるという点で本発明のカルシウムを含有する打錠用顆粒は極めて好ましい。

【0014】

顆粒中のキシロオリゴ糖の含量は、各場合において造粒の様子を観察しながら適宜決定してよいが、多すぎると造粒中にブロッキングを生じ、また少ないと造粒不十分であることから、顆粒中の10～70重量%が好ましい。キシロオリゴ糖の添加は、造粒工程前にカルシウムを含有する粉末への混合により、または造粒工程中にキシロオリゴ糖を溶解した水を、カルシウムを含有する粉末に添加、噴霧、もしくは注加することにより行う。造粒は、流動層造粒法、押出造粒法、攪拌造粒法を含む任意の方法で行うことができるが、流動性の良い造粒物の得られる流動層造粒法を好適に用いることができる。その場合は、1)キシロオリゴ糖をカルシウムを含有する粉末に予め混合しておいて水を噴霧して造粒しても、あるいは、2)水に溶解したキシロオリゴ糖を、造粒中にカルシウムを含有する粉末に噴霧して造粒してもよい。本発明においてはいずれの造粒方法によっても、望まれる造粒物が得られるが、作業が容易であることを考えると、1)の方法を好適に用いることができる。

【0015】

本発明の方法により製造される顆粒または細粒は、微粉末として飛散する傾向が小さく、打錠することが容易になる程度に造粒されることが好ましい。具体的には、75μm以下の微粉の割合が一定以下、例えは70重量%以下となる程度に造粒されることが好ましい。造粒された顆粒もしくは細粒がこの粒度範囲のものであるか否かは、粒度分布を測定して確認することができる。

【0016】

10

20

30

40

50

本発明の方法によれば、キシロオリゴ糖に加えて、それ以外の結合剤を併用することは可能であるが、そのような結合剤を使用しなくても、打錠性が良好なカルシウムを含有する打錠用顆粒が製造できる。

【0017】

したがって、本発明のカルシウムを含有する打錠用顆粒は、キシロオリゴ糖以外の結合剤を含まないことが望ましいが、一方で、健康食品としてのイメージの低下を招かない範囲であれば、一般的の結合剤を用いることができる。結合剤の添加量はその強さにもよるが、カルボシキメチルセルロースやヒドロキシプロピルセルロースといった通常溶液として使用する場合には例えば3%以下、アルファー化デンプン又はコーンスタークといった粉末添加で用いられる場合には例えば10%以下、といったように、打錠性を損わない範囲であれば添加することができる。10

【0018】

得られた顆粒は、必要により静電気防止剤などを添加して、カルシウム含有顆粒のまま、食品あるいは医薬品として供することができる。あるいは当該顆粒を打錠用顆粒として用いることも本発明に含まれる。

【0019】

したがって、本発明は、本発明のカルシウム含有顆粒から製造された錠剤も提供する。顆粒を錠剤へと加工する場合、顆粒に、潤滑剤、例えばショ糖脂肪酸エステルなどを含有させることができる

圧縮成形は、医薬品、食品等の分野で一般的に用いられているロータリー打錠機、単発式打錠機等により行うことができる。また、錠剤の形状は、円形、穴あき円形、橢円形、三角形、球形等の任意の形状を採用することができ、それらの大きさに特別な制限はないが、例えば円形錠の場合、直径5~20 mm程度である。20

【0020】

このように本発明の顆粒から調製された錠剤は、打錠成形時にキャッピングやラミネーション等が生じず、充分な強度をもち且つ食味のよい優れた品質を有するものである。

本発明の錠剤は、好ましくは1錠あたりカルシウムを50~200 mg含有し、日常的に、例えば1日あたりのカルシウムの摂取量が200~800 mgになるように服用することができる。錠剤は水とともに服用してもよいが、水なしに口の中でかみ碎いて容易に食することができる。したがって、幼児や高齢者なども容易にカルシウムを補給することができる。さらに、上記の所望成分も含む顆粒から調製した本発明の錠剤は、カルシウムに加えて、ビタミンなどの補給のために有用である。30

[発明の効果]

【0021】

本発明の方法は、カルシウムを含有する打錠用顆粒の製造が容易に造粒でき、塊(ダマ)の発生が少ない。また、流動層造粒法で造粒を行うときは、水を使用するため、粉末の飛散が抑制できる。さらに、キシロオリゴ糖以外に結合液を使用せず、または低減することができるため、打錠用顆粒の製造における工程数を減らすことができる。

【0022】

本発明のカルシウムを含有する打錠用顆粒は、ミネラルやミネラル吸収作用の成分であるキシロオリゴ糖以外の結合剤を含まないことで、健康上および嗜好上の利点でもある。40

また、カルシウムを含有する本発明の錠剤は、オリゴ糖を結合剤としているため、できるだけ純粋な健康食品素材のみで調製されたものを望んでいる消費者の嗜好に叶うものを提供できる。

【実施例】

【0023】

以下に実施例に基づいて本発明の説明をするが、これらの実施例は本発明を限定するためのものではない。

実施例1

カルシウムを含有する粉末として卵殻カルシウムを用い、キシロオリゴ糖の添加量が造50

粒性に及ぼす影響を評価した。表1に示す混合粉末約200gを流動層造粒機(ニューマルメライザーノーラボ不二パウダル(株)社製)にて、噴霧液として水を用いて造粒した。混合粉末を投入して2分間混合した後、水を1.0~1.5g/minの速度で噴霧しながら10~20分間造粒した(品温:24~30℃、吸気温:40~50℃)。同装置で5~10分間乾燥後、造粒物を取り出して30号(500μm)の篩で篩過して造粒物を得た。

【0024】

造粒性の指標として微粉の割合を評価した。すなわち、200号(75μm)の篩を通過する微粉の割合が全量の70重量%以下である場合、造粒性は良好であると判断した。これは得られた顆粒を打錠する際の打錠性を考慮して設定された。

10

【0025】

結果を表1に示す。カルシウムを含有する粉末とキシロオリゴ糖からなるこれらの組成物では、キシロオリゴ糖の割合が10%~70%の範囲の場合で良好な造粒性を示した(表1)。しかしキシロオリゴ糖の割合が90重量%である場合、噴霧ノズルやバグフィルター等にキシロオリゴ糖が結着してしまい、操作上に困難が伴い造粒を中止した。すなわち、当該比率の場合には操作条件の設定が困難であり、不適当と考えられた。

【0026】

以上より、キシロオリゴ糖10~70%とすることで、結合剤や賦形剤を使用することなく良好な造粒性を示す組成物が得られることが示された。

20

【0027】

【表1】

表1

試料番号	1	2	3	4	5	6
成分名 卵殻カルシウム	100	90	70	50	30	10
キシロオリゴ糖	0	10	30	50	70	90
造粒性*	×	○	○	○	○	-

*: ○:75μm以下の微粉の割合が70%未満

×:75μm以下の微粉の割合が70%以上

-:造粒未完了につき測定せず

30

【0028】

実施例2

各種カルシウムを含有する粉末を用いて、キシロオリゴ糖の造粒効果を検討した。造粒方法および試験方法は実施例1に準じた。

【0029】

カルシウムを含有する粉末として、卵殻カルシウム、ドロマイトおよび貝殻カルシウムを用いた。造粒前のこれらカルシウムを含有する粉末の粒度分布を篩法にて測定した。その結果、いずれも75μm以下の微粉の割合が100%であった(表2)。すなわち、微粉のみからなるこれらの粉末は流動性が悪く、このまま打錠することは不適当であると考えられた。

40

【0030】

【表2】

表2

	卵殻カルシウム	ドロマイト	貝殻カルシウム
200メッシュ(75μm)以上	0%	0%	0%
200メッシュ(75μm)以下	100%	100%	100%

【0031】

これらの粉末を用いた造粒後の結果を表3に示す。カルシウムを含有する粉末として卵

50

殻カルシウム、ドロマイト、貝殻カルシウムのいずれにおいてもキシロオリゴ糖を含有させることにより、良好な造粒性を示した。また、他の結合剤（カルボキシメチルセルロース）を併せて用いた場合についても良好な造粒性が認められた。

【0032】

【表3】

表3

試料番号	7	8	9	10	11	
成分名	卵殻カルシウム	70		40	70	
	ドロマイト		70		30	
	貝殻カルシウム			70		10
	キシロオリゴ糖	30	30	30	30	28
	カルボキシメチルセルロース					2
造粒性*	○	○	○	○	○	

*: ○:75 μm 以下の微粉の割合が 70%未満

×:75 μm 以下の微粉の割合が 70%以上

【0033】

以上より、本発明の技術は、広くカルシウムを含有する粉末に適用できることが示された。また、健康食品としてのイメージの低下につながらない範囲で、結合剤を添加することが可能であることが判った。 20

実施例3

表4に示す組成にて製造方法の影響を検討した。

【0034】

すなわち、流動造粒または押出造粒にて、顆粒を調整した。流動層造粒の場合の製造方法は実施例1に準じた。ただし、試料13では、キシロオリゴ糖を水に溶解した水溶液を噴霧させた。一方、押出造粒の場合では、仕込み量200mgとし、乳棒・乳鉢を用いて適量の水で練合したものを孔径0.8mmのスクリーンを用いて押出造粒し、棚乾燥したものを30号(500 μm)の篩で篩過して造粒物を得た。 30

【0035】

結果を表4に示す。その結果、いずれの試料で造粒性は良好であった。

この中で流動層造粒で調製した試料は、押出造粒で得られた試料に比較して、嵩密度が低く、流動性が良好であり、打錠用顆粒として好適にもちいることができる性状を有していた。一方、押出造粒によって得られた顆粒は嵩密度が高く、粒度が大きいく、顆粒として用いる際の取り扱い性に優れていた。

【0036】

流動層造粒で調製した試料のうち、キシロオリゴ糖を粉末添加した場合および水溶液として噴霧した場合のいずれにおいても、75 μm 以下の微粉の割合は目標以下であり、流動層造粒法は好適な製造方法であることがわかった。

【0037】

10

20

30

40

【表4】

表4

試料番号		12	13	14
成分名	卵殻カルシウム	70	70	70
	キシロオリゴ糖	30	30**	30
造粒方法		流動層造粒	流動層造粒	押出造粒
粒度分布	メッシュサイズ	重量%		
	500 μ m(30 メッシュ)	0	0	0.1
	350 μ m(42 メッシュ)	0.5	0.3	46.2
	250 μ m(60 メッシュ)	1.0	1.0	25.4
	150 μ m(100 メッシュ)	4.0	4.0	14.6
	75 μ m(200 メッシュ)	34.5	35.5	8.2
	75 μ m(200 メッシュ)パス	60.1	59.2	5.5
	計	100.1	100.0	100.0

造粒性*	○	○	○
------	---	---	---

*: ○:75 μ m 以下の微粉の割合が 70%未満

×:75 μ m 以下の微粉の割合が 70%以上

**: 噴霧液に溶解して添加した。

10

20

30

40

【0038】

実施例4 (錠剤の製造例)

本発明の技術をもちいて、2種類の錠剤を製造した。造粒工程の仕込み量を100kgとして、表5に示す組成にて製造した。なお、顆粒の組成および製造については両錠剤で共通とした。

【0039】

16メッシュ篩過後、流動層造粒機(FD-WH-200型、パウレックス製)に卵殻カルシウムおよびキシロオリゴ糖を投入した。予備的な流動後、水を約500ml/分の速度で噴霧しながら約20分間造粒した(排気温度:約40°、吸気温度:70°)。同装置で約50分間乾燥後、造粒物を取り出して16メッシュ篩過して造粒物を得た。

【0040】

粒度分布の結果を表5に示す。75 μ m 以下の微粉の割合は70%未満であり、いずれも良好な造粒物が得られた。

さらにこれらの顆粒(試料15)、またはカルシウム吸収促進機能成分として、酸化マグネシウム、ビタミンD3、ビタミンK2を顆粒と混合した組成(試料16)、を用いて打錠を行った。打錠機として、高速連続打錠機HT-AP18SS-II((株)畠鉄工所製)を用いた。直径9mm、420mg/錠、打圧1.1t、回転数25rpmで実施した。

【0041】

その結果、いずれの試料においても打錠時の顆粒の流動性は良好であった。また、得られた錠剤に割れ欠けや打錠障害はなく、打錠性は良好であった。

【0042】

【表5】

表5

試料番号		15	16
造粒工程の組成	卵殻カルシウム	70	70
	キシロオリゴ糖	30	30
打錠時の組成	顆粒	94	77
	酸化マグネシウム	-	16.5
	ビタミンD3	-	0.1
	ビタミンK2	-	0.4
	ショ糖脂肪酸エステル	2	2
	結晶セルロース	4	4
造粒方法		流動層造粒	流動層造粒
粒度分布	メッシュサイズ	重量%	重量%
	500 μ m(30 メッシュ)	0	0
	350 μ m(42 メッシュ)	0	1.0
	250 μ m(60 メッシュ)	1	1.0
	150 μ m(100 メッシュ)	3.5	3.9
	75 μ m(200 メッシュ)	36.4	33.9
	75 μ m(200 メッシュ)パス	59.1	60.2
	計	100	100
造粒性*		○	○
打錠性		良好	良好

*: ○:75 μ m 以下の微粉の割合が 70%未満×:75 μ m 以下の微粉の割合が 70%以上

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 33/42	(2006.01)	A 6 1 K 33/42
A 6 1 K 35/02	(2006.01)	A 6 1 K 35/02
A 6 1 K 35/54	(2006.01)	A 6 1 K 35/54
A 6 1 K 35/56	(2006.01)	A 6 1 K 35/56
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02

(72)発明者 井関 恒子

大阪府三島郡島本町高浜3-3-22 サントリー研究センター内

F ターム(参考) 4B018 MD03 MD04 MD23 MD31 ME05 MF08
4C076 AA31 AA36 BB01 CC21 DD36N DD67A DD70N FF04 FF34
4C086 AA01 HA04 MA02 MA05 MA35 MA41 MA52 NA10 ZC21
4C087 AA01 BA02 BB16 BB33 BB61 MA35 MA41 MA52 NA10 ZC21