

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2016 年 10 月 13 日(13.10.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/163463 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 38/16 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)  
A61K 9/38 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 36/185 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/061408
- (22) 国際出願日: 2016 年 4 月 7 日(07.04.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2015-079225 2015 年 4 月 8 日(08.04.2015) JP
- (71) 出願人: ライオン株式会社(LION CORPORATION)  
[JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 南 埜 秀明(MINAMINO Hideaki); 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 金島 大輔(KANE-SHIMA Daisuke); 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 速水 渚(HAYAMIZU Nagisa); 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人英明国際特許事務所(PAT-ENT PROFESSIONAL CORPORATION EI-MEI

PATENT OFFICE); 〒1040061 東京都中央区銀座二丁目 1 6 番 1 2 号 銀座大塚ビル 2 階 Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TABLET COMPOSITION, AND METHOD FOR IMPROVING DISINTEGRATING PROPERTIES/ELUTION PROPERTIES OF TABLET COMPOSITION

(54) 発明の名称: 錠剤組成物、及び錠剤組成物の崩壊性・溶出性改善方法

(57) Abstract: A tablet composition having improved disintegrating properties and elution properties, which comprises (A) lactoferrin, (B) a cocoa extract and (C) a stearic acid salt.

(57) 要約: (A) ラクトフェリン、(B) カカオエキス、及び (C) ステアリン酸塩を含む、崩壊性及び溶出性が改善された錠剤組成物。



WO 2016/163463 A1

## 明 細 書

発明の名称：

錠剤組成物、及び錠剤組成物の崩壊性・溶出性改善方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、ラクトフェリン及びカカオエキスを含む錠剤組成物、及び前記錠剤組成物の崩壊性・溶出性改善方法に関する。

### 背景技術

[0002] さまざまな作用を有することが知られているラクトフェリンをより効果的に摂取するためには、少しでも早く体内に吸収される必要がある。また、ラクトフェリンを携帯しやすく、摂取しやすくするために錠剤とすることが有用であるが、錠剤において早く体内に吸収させるためには、錠剤の崩壊性、ラクトフェリンの溶出性を少しでも向上させることが重要となる。

[0003] ラクトフェリンを高濃度で含む錠剤は、ラクトフェリン粉体の結合力が低いため、錠剤の摩損度を小さくするために高い圧力で打錠する必要がある。高い圧力で成型した錠剤は、粉体の結合力を利用して低い圧力で打錠した錠剤よりも崩壊性が低下する傾向にあり、ラクトフェリンのような結合力の低い粉体を高濃度で含む錠剤は、必然的に崩壊性が悪くなってしまうという問題があった。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2012/099238号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] ラクトフェリンを含む錠剤組成物に、更にカカオエキスを配合する場合、ラクトフェリンとカカオエキスを組み合わせると、ラクトフェリンの溶出性が悪くなるという問題があることを見出した。

[0006] 本発明は、前記問題点に鑑みなされたもので、ラクトフェリン及びカカオ

エキスを含む錠剤組成物においても、錠剤成型性（打錠時の臼杵・盤面に打錠末の付着のなさ：以下付着性と略す場合がある。）、摩損度が小さく、崩壊性及び溶出性が良好であり、更に長期保存後においても崩壊性及び溶出性が良好な錠剤組成物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

[0007] 本発明者らは、ラクトフェリンとカカオエキスを含む錠剤組成物の滑沢剤としてステアリン酸塩を用いて直接打錠することにより、初期崩壊性を低下させることなく、かつ、長期保存後でも崩壊時間が遅延することなく、崩壊性及びラクトフェリン溶出性が良好であることを見出し、本発明を完成させた。

[0008] すなわち、本発明は、下記錠剤組成物、及び錠剤組成物の崩壊性・溶出性改善方法を提供する。

[1]. (A) ラクトフェリン、(B) カカオエキス、及び(C) ステアリン酸塩を含むことを特徴とする錠剤組成物。

[2]. (C) ステアリン酸塩の配合量が、組成物中0.1～1.0質量%である[1]の錠剤組成物。

[3]. 前記(C) ステアリン酸塩が、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウムである[1]又は[2]の錠剤組成物。

[4]. 更に、(D) 賦形剤を含有する[1]～[3]のいずれかの錠剤組成物。

[5]. (D) 成分が、

(D-1) マルチトール、イソマルト、エリスリトール、及び

(D-2) 結晶セルロース

から選ばれる少なくとも1種を含む[4]の錠剤組成物。

[6]. (D) 成分として、(D-1) マルチトール、イソマルト及びエリスリトールから選ばれる1種以上と、(D-2) 結晶セルロースとを含む[5]の錠剤組成物。

[7]. (A) / (B) で表される(A)成分と(B)成分との配合質量比が0.8～4であり、(D-1) / [(A)+(B)] で表される、(A)成分と(

B) 成分との合計量に対する (D-1) 成分の配合質量比が 0.35~2 であり、(D-2)/[(A)+(B)] で表される、(A) 成分と (B) 成分との合計量に対する (D-2) 成分の配合質量比が 0.5~2 である[6]の錠剤組成物。

[8]. 腸溶性コーティングを施した[1]~[7]のいずれかの錠剤組成物。

[9]. (A) ラクトフェリン及び (B) カカオエキスを含み錠剤組成物の崩壊性及び前記ラクトフェリンの溶出性を改善する方法であって、前記錠剤組成物にステアリン酸塩を配合することを特徴とする、錠剤組成物の崩壊性及び溶出性改善方法。

### 発明の効果

[0009] 本発明によれば、ラクトフェリン及びカカオエキスを含み錠剤組成物であっても、錠剤成型性（打錠時の臼杵・盤面に打錠末の付着のなさ：以下付着性と略す場合がある。）、摩損度が小さく、崩壊性及び溶出性が良好であり、また、長期保存後の崩壊性及び溶出性も良好である錠剤組成物を提供することができる。

### 発明を実施するための形態

[0010] [(A) ラクトフェリン]

本発明の錠剤組成物は、(A) ラクトフェリンを含む。(A) ラクトフェリンの配合量の下限は、組成物中 20 質量%が好ましく、23 質量%がより好ましく、25 質量%が更に好ましい。一方、その上限は、特に限定されず、89.9 質量%が好ましいが、打錠する際の成形性の観点から、40 質量%が好ましく、38 質量%がより好ましく、35 質量%が更に好ましい。

[0011] ラクトフェリンとしては、哺乳類（例えば、ヒト、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ等）の初乳、移行乳、常乳、末期乳等又はこれらの乳の処理物である脱脂乳、ホエー等から、常法（例えば、イオン交換クロマトグラフィー）により分離したラクトフェリン、植物（トマト、イネ、タバコ）から生産されたラクトフェリン、遺伝子組み換えによって得られたラクトフェリン等が挙げられる。これらは、1 種単独で又は 2 種以上を適宜組み合わせ使用すること

とができる。ラクトフェリンとしては、ウシ由来のものが好ましい。なお、ラクトフェリンは、市販品を使用してもよく、公知の方法により調製して使用してもよい。ラクトフェリンは通常の製法にて製造された物を用いることができる。

[0012] ラクトフェリンが凍結乾燥品である場合、その形状は定形でも不定形でもよく、その平均粒径は $40\sim300\mu\text{m}$ であり、 $50\sim300\mu\text{m}$ が好ましく、 $80\sim250\mu\text{m}$ がより好ましい。平均粒径が $40\mu\text{m}$ 以上であると、錠剤の崩壊性、ラクトフェリンの溶出性が良好であり、 $300\mu\text{m}$ 以下では、摩損度が低くなる。なお、本発明において、平均粒径は、レーザー回折散乱式粒度分布における50%径（メディアン径、体積基準）をいう。また、前記分布において、 $63\mu\text{m}$ のメッシュ（235 mesh）を通過するものの割合（質量%）が、全体の60質量%以下が好ましく、50質量%以下がより好ましく、30質量%以下が更に好ましく、20質量%以下が最も好ましい。

[0013] [(B) カカオエキス]

本発明の錠剤組成物に含まれる(B) カカオエキスは、カカオ (*Theobroma cacao*) の抽出物である。カカオエキスは、カカオの植物体の全体及び一部のいずれからの抽出物であってもよいが、抽出部位としては例えば、果実（カカオポッド）、種子（カカオ豆）等が挙げられ、種子が好ましく、種子の外皮（カカオハスク）であることがより好ましい。抽出溶媒は、水、含水エタノール、エタノール等が例示され、特に限定されないが、含水エタノール、特にエタノール40～80質量%の含水エタノールが好ましい。カカオエキスは、市販品を使用してもよく、公知の方法により調製して使用してもよい。

[0014] カカオエキスには、テオブロミン及びポリフェノール等が含まれている。これらのカカオエキス中の含有量は、テオブロミンが5～20質量%が好ましく、10～20質量%がより好ましく、ポリフェノールが15～30質量%が好ましく、20～30質量%がより好ましい。

[0015] (B) カカオエキスの配合量の下限は、組成物中 10 質量%が好ましく、12 質量%がより好ましく、14 質量%が更に好ましい。一方、その上限は、35 質量%でもよく、30 質量%が好ましく、20 質量%がより好ましい。(B) カカオエキスの配合量が上限以下であれば、崩壊遅延が発生することなく、崩壊性及び溶出性が良好である。

[0016] (A) / (B) で表される (A) 成分と (B) 成分との配合質量比の下限は 0.8 以上が好ましく、1 がより好ましく、1.5 がさらに好ましい。一方、その上限は、4 であることが好ましく、3.3 がより好ましい。上記比が下限以上であれば、崩壊性及び溶出性がより良好であり、上限以下であれば (B) 成分を十分に配合することができ、脂質代謝効果をより高めることができる。

[0017] なお、本発明においては、(A) ラクトフェリンや (B) カカオエキスを、それぞれ別途造粒やコーティングをすることなしに、崩壊性及び溶出性を改善することができる。

[0018] [(C) ステアリン酸塩]

本発明の錠剤組成物において、(C) ステアリン酸塩は、滑沢剤として機能する。本発明の錠剤組成物は、(C) ステアリン酸塩を含むことで経時的な溶出性低下が抑制され、長期保存後であっても溶出性が良好なものとなる。

[0019] (C) ステアリン酸塩としては、ステアリン酸と 1 価又は 2 価金属との塩であれば特に限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等が好ましく、ステアリン酸カルシウムがより好ましい。

[0020] (C) ステアリン酸塩の配合量の下限は、0.1 質量%が好ましく、0.12 質量%がより好ましく、0.14 質量%が更に好ましい。一方、その上限は、1.4 質量%とすることができ、1.0 質量%が好ましく、0.7 質量%がより好ましく、0.5 質量%が更に好ましい。(C) ステアリン酸塩の配合量が下限以上であれば、滑沢効果及び成形性が良好であり、上限以下であれば、崩壊遅延が発生することなく、崩壊性及び溶出性が良好である。

## [0021] [(D) 賦形剤]

本発明の錠剤組成物は、(D) 賦形剤を含むことが好ましい。(D) 賦形剤としては、マルチトール、イソマルト、エリスリトール、乳糖、デンプン、結晶セルロース、アラビアゴム、メチルセルロース、エチルセルロース、カオリン、カカオ脂、果糖、二酸化ケイ素、微粒二酸化ケイ素、キシリトール、クエン酸又はその塩、ステアリン酸、デキストラン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはその塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはその塩、ポリビニルアルコール、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウム、カオリン、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、ショ糖、グルコース、ソルビトール、ラクチトール、コーンスターチ、ポテトスターチ等が挙げられる。

[0022] (D) 成分の配合量の下限は、組成物中 15 質量%が好ましく、17 質量%がより好ましい。一方、その上限は、69.9 質量%が好ましく、60 質量%がより好ましい。(D) 成分の配合量が下限以上であれば、崩壊性及び溶出性が良好であり、上限以下であれば、(A) 成分を十分配合することができ、服用性も良好である。

[0023] (D) 成分としては、マルチトール、イソマルト、エリスリトール、乳糖、結晶セルロース等が好ましく、これらのうち、(D-1) マルチトール、イソマルト、エリスリトール、及び (D-2) 結晶セルロースから選ばれる少なくとも 1 種を含むことが好ましく、(D-1) マルチトール、イソマルト及びエリスリトールから選ばれる少なくとも 1 種と (D-2) 結晶セルロースとを含むことがより好ましい。

[0024] (D) 成分として (D-1) マルチトール、イソマルト及びエリスリトールから選ばれる少なくとも 1 種と (D-2) 結晶セルロースとを含む場合、前記 (D-1) 成分の配合量の下限は、組成物中 15 質量%が好ましく、18 質量%がより好ましい。一方、その上限は、50 質量%が好ましく、30 質量%がより好ましい。前記 (D-1) 成分の配合量が下限以上であれば、

崩壊性及び溶出性が良好であり、上限以下であれば、(A)成分を十分配合することができ、服用性も良好である。

[0025] また、この場合、前記(D-2)成分の配合量の下限は、組成物中15質量%とすることができ、30質量%が好ましく、32質量%がより好ましい。一方、その上限は、54.9質量%が好ましく、50質量%がより好ましい。前記(D-2)成分の配合量が下限以上であれば、錠剤の硬度が十分に高く、摩損性が改善され、上限以下であれば、(A)成分を十分配合することができ、服用性も良好である。

[0026] また、前記(D-1)成分の配合量と(A)成分及び(B)成分の合計量との質量比( $(D-1)/[(A)+(B)]$ )は0.08~2の範囲とすることができ、下限は0.35であることが好ましく、0.37がより好ましい。一方、その上限は、2であることが好ましく、1がより好ましい。前記比が下限以上であれば、崩壊性及び溶出性が良好であり、上限以下であれば(A)成分を十分配合することができ、服用性も良好である。

[0027] 更に、前記(D-2)成分の配合量と(A)成分及び(B)成分の合計量との質量比( $(D-2)/[(A)+(B)]$ )は0.2~2とすることができ、下限は0.5であることが好ましく、0.7がより好ましい。一方、その上限は、2であることが好ましく、1.8がより好ましい。前記比が下限以上であれば、錠剤の硬度が十分に高く、摩損性が改善され、上限以下であれば、(A)成分を十分配合することができ、服用性も良好である。

[0028] また、前記(A)成分と(B)成分の合計量と(C)成分の配合量との質量比( $[(A)+(B)]/(C)$ )は、30~700で用いることができ、100~500が好ましい。前記比が下限以上であれば、崩壊性及び溶出性が良好であり、上限以下であれば付着性が良好となる(臼杵・盤面に打錠末の付着が生じない)。

[0029] [その他の成分]

本発明の錠剤組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の成分を1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ、適量用いることができる。

その他の成分としては、例えば、（Ａ）及び（Ｂ）成分以外の機能性成分、（Ｃ）成分以外の滑沢剤、油性成分、崩壊剤、流動化剤、結合剤、薬効成分、植物抽出物、色素、香料等を挙げることができる。具体的には、下記成分を挙げることができる。なお、重複した役割を有する成分は、重複して記載される。

[0030] 前記（Ａ）及び（Ｂ）成分以外の機能性成分としては、例えば、乳酸菌の１種であるラクトバチルス・ブレビスの菌体が挙げられる。前記菌体は、生菌でも死菌でもよい。前記ラクトバチルス・ブレビスの菌体としては、市販品あるいは公知の培養方法によって得られたものを使用することができる。

[0031] ラクトバチルス・ブレビス菌の配合量は、成人一人、１日あたり、生菌であれば１億個以上が好ましく、１０億個以上がより好ましく、１００億個以上が更に好ましい。死菌であれば１０億個以上が好ましく、１００億個以上がより好ましく、１８０億個以上が更に好ましい。生菌、死菌いずれも、多量に摂取しても排出されるので特に限定されないが、１０兆個以下である。この範囲でより本発明の効果を得ることができる。なお、乳酸菌の同定にはアピ５０ＣＨＬバイオメリュー（日本バイオメリュー社製）を用いる。生菌数の測定には、ＭＲＳ寒天培地を用いて嫌気培養し、生育したコロニーを計測する。死菌の場合には殺菌処理をする前に、生菌と同様ＭＲＳ寒天培地を用いて計測した値を死菌数とする。

[0032] 前記（Ａ）及び（Ｂ）成分以外の機能性成分としては、血流改善効果を有する、コショウ科、ショウガ科及びナス科から選ばれる植物の抽出物も挙げられる。当該植物抽出物を配合することで、血流改善効果が期待できる。

[0033] このような植物として具体的には、コショウ科として、コショウ（*Piper nigrum* L.）、ヒハツ（*Piper longum* L.）、ヒハツモドキ（*Piper retrofractum* Vahl）、ショウガ科としてショウガ（*Zingiber officinale*）、ナス科としてトウガラシ（*Capsicum annuum*）等が挙げられる。これらは、１種単独で又は２種以上を適宜組み合わせる用いることができる。

[0034] 前記植物抽出物としては、市販品あるいは公知の抽出方法によって得られ

たものを使用することができる。前記抽出方法に用いる溶媒としては、水；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール類等が挙げられ、これらを単独で又は2種以上の混合溶媒として用いることができる。前記抽出方法における各種条件は、特に制限されるものではないが、通常、抽出原料と前記抽出溶媒との比率は、質量比で抽出原料：抽出溶媒＝1：2～1：50程度の範囲が好ましい。また、抽出温度は5～80℃の範囲が好ましく、1時間～1週間、抽出溶媒に浸漬したり、攪拌したりすることによって行うことが好ましい。なお、抽出pHは、極端な酸性又はアルカリ性でなければ、特に制限はない。前記抽出溶媒が、水、エタノール、水／エタノール（含水エタノール）等の非毒性の溶媒である場合は、抽出物をそのまま用いてもよく、あるいは希釈液として用いてもよい。また、前記抽出物を濃縮エキスとしてもよく、凍結乾燥等により乾燥粉末物にしたり、ペースト状に調製したりしてもよい。なお、他の溶媒を用いた場合は、溶媒を留去後、乾燥分を非毒性の溶媒で希釈して用いることが好ましい。

[0035] 前記植物抽出物の配合量は、組成物中、0.01～30質量％が好ましく、0.1～20質量％がより好ましい。

[0036] (C) 成分以外の滑沢剤としては、アラビアゴム、カカオ脂、カルナバロウ、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸マグネシウム、流動パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ゼラチン、白糖、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、カルボキシメチルセルロース、フマル酸、ミツロウ糖等が挙げられる。本発明の錠剤組成物が(C)成分以外の滑沢剤を含む場合、その配合量は、0.01～5質量％が好ましい。

[0037] 前記油性成分としては、各種脂肪酸エステル、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール等が挙げられる。前記崩壊剤としては、寒天、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、カル

ボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、デンプン又はその誘導体等が挙げられる。前記流動化剤としては、微粒二酸化ケイ素等が挙げられる。前記結合剤としては、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、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、ビニルピロリドン、部分 $\alpha$ 化デンプン等が挙げられる。前記薬効成分としては、カロチノイド系物質（ $\alpha$ -カロチン、 $\beta$ -カロチン、 $\gamma$ -カロチン、リコピン、ルテイン、アスタキサンチン、ゼアキサンチン等）、コエンザイムQ10、ビタミンE、トコトリエノール、DHA、EPA等が挙げられる。

[0038] 本発明の錠剤組成物が前記油性成分を含む場合、その配合量は組成物中0.01～25質量%が好ましく、前記崩壊剤を含む場合、その配合量は組成物中0.01～50質量%が好ましく、前記流動化剤を含む場合、その配合量は組成物中0.01～5質量%が好ましく、前記結合剤を含む場合、その配合量は組成物中0.01～50質量%が好ましく、前記薬効成分を含む場合、その配合量は組成物中0.01～50質量%が好ましい。

[0039] 本発明の錠剤組成物は、通常の間口、つまり飲み込むタイプの錠剤、口腔内崩壊錠等特に限定されないが、通常の間口タイプの錠剤の場合は、腸溶製剤であることが好ましい。腸溶製剤とするためには、シェラック、水溶性シェラック、ツエイン、ヒドロキシメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸コポリマー、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ビール酵母細胞壁（例えば商品名イーストラップ等）、タピオカデンプン、ゼラチン、ペクチン、硬化油等の油脂類等の腸溶成分を配合するとよい。なお、本発明において、腸溶製剤であるか否かは第十六改正日本薬局方・崩壊試験法による。

[0040] 本発明の錠剤組成物は、ラクトフェリン及び任意成分を混合し、打錠することにより、得ることができる。打錠圧等の成型条件は、打錠機、成分の種

類や配合量、錠剤の径等により異なるが、崩壊性、錠剤強度、口腔内崩壊速度等を考慮して適宜調整する。腸溶製剤にする場合は、素錠を前記腸溶成分でコーティングする。腸溶成分の量は素錠に対して0.1～20質量%が好ましく、0.5～10質量%がより好ましい。コーティング部には、その他、グリセリン、アルギン酸又はその塩、タルク、微粒二酸化チタン、カラメル等の成分を配合してもよい。なお、上記錠剤組成物中の配合量や比率には、コーティング部は含まない。

[0041] 本発明の錠剤組成物の大きさは特に限定されないが、直径5～12mm程度が好ましく、1錠あたり200～400mgが好ましく、250～350mgがより好ましい。口腔内崩壊錠でない場合、つまり経口タイプの錠剤の場合は、錠剤硬度は5～30kgfが好ましく、8～30kgfがより好ましい。口腔内崩壊錠の場合は、3～20kgfが好ましく、5～15kgfがより好ましい。なお、錠剤硬度は常法に従って測定することができる。

## 実施例

[0042] 以下、実施例及び比較例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されない。なお、使用した原料は以下のとおりである。

- ・ラクトフェリン：森永乳業(株)製、ラクトフェリン、MLF-FG（中位径：80 $\mu$ m）
- ・カカオエキス：オリザ油化(株)製、カカオエキスP、（テオブロミン含有量：10質量%、ポリフェノール含有量：22質量%）
- ・結晶セルロース：旭化成ケミカルズ(株)製、セオラスUF-F711
- ・マルチトール：三菱商事フードテック(株)製、粉末マルチトールG-3
- ・乳糖：フロイント産業(株)製、乳糖グラニュー
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム：ニチリン化学工業(株)製、E.C.G-F A
- ・微粒二酸化ケイ素：DSL. ジャパン(株)製、カープレックスFPS-500  
富士シリシア化学(株)製、サイロページ720
- ・ステアリン酸カルシウム：太平化学産業(株)製、ステアリン酸カルシウム

- ・ ショ糖脂肪酸エステル：三菱化学フーズ(株)製、リョートーシュガーエステルS-370 F
- ・ グリセリン脂肪酸エステル：阪本薬品工業(株)製、SYグリスター
- ・ ヒドロキシプロピルメチルセルロース：信越化学工業(株)製、メトロースSE-06
- ・ グリセリン：阪本薬品工業(株)製、食品添加物グリセリン
- ・ アルギン酸ナトリウム：(株)キミカ製、キミカアルギンI L-2
- ・ タルク：キハラ化成(株)製、リスブラン
- ・ 二酸化チタン：三栄源エフ・エフ・アイ(株)製、二酸化チタン
- ・ カラメル：池田糖化工業(株)製、カラメルS

[0043] [実施例1～23、比較例1～3]

[1] 錠剤の調製

下記表1～5に記載されたそれぞれの原料を秤量、混合し、ロータリー式打錠機を用いて錠剤硬度が8～15 kgfになるように打錠した。次いで、パン回転式コーティング機を用いて、得られた素錠をコーティングした。なお、コーティング剤は、下記表1～5に記載した組成のものを使用した。なお、錠剤形状は、2段R錠(R1=3.6 mm、R2=10.5 mm、H=1.5 mm)であった。

[0044] [2] 摩損度の測定

第十六改正日本薬局方に収載される錠剤の摩損度試験法に従って、摩損度を測定した。すなわち、約6.5 g分の錠剤質量を精密に測定した後、錠剤を摩損度測定器(TFT-120、富山産業(株)製)のドラムに入れて25 rpmで100回転させた。回転終了後、錠剤を取り出し、付着した粉末を取り除いた後、錠剤の質量を精密に測定した。質量減少率を算出し、以下の評価基準に従って評価した。結果を表1～5に併記する。

◎：0.5%未満

○：0.5%以上0.75%未満

△：0.75%以上1.0%未満

×：1.0%以上

[0045] [3] 付着性試験（錠剤成型性）

2時間の連続打錠を行い、打錠用臼杵と盤面を観察し、以下の評価基準で評価した。結果を表1～5に併記する。

○：臼杵・盤面に打錠末の付着が認められなかった

×：臼杵・盤面に打錠末の付着が認められた

[0046] [4] 崩壊性試験

製造直後（初期）の錠剤、及びプラスチックボトルに充填し、40℃、75%RHの恒温槽にて4か月間保存した後の錠剤について、第十六改正日本薬局方に収載された錠剤の崩壊試験法に従って崩壊試験を行った。錠剤の崩壊時間（分）を測定し、測定回数6回の平均値を算出し、下記評価基準に従って崩壊性を評価した。結果を表1～5に併記する。

◎：40分未満

○：40分以上、50分未満

△：50分以上、60分未満

×：60分以上

[0047] [5] 溶出性試験

製造直後（初期）の錠剤、及びプラスチックボトルに充填し、40℃、75%RHの恒温槽にて4か月間保存した後の錠剤について、第十六改正日本薬局方に収載される錠剤の溶出試験法に準じて溶出試験を行い、ラクトフェリンの溶出率（%）を測定した。具体的には、試験液として溶出試験第2液（pH約6.8）を用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行った。錠剤は1個、溶出試験第2液は900mL使用した。溶出試験開始2時間後の溶出液をとり、溶出したラクトフェリンをHPLC法により定量し、溶出率を算出した。測定は3回行い、溶出率の平均値を算出し、下記評価基準に従って溶出性を評価した。結果を表1～5に併記する。

◎：80%以上

○：70%以上、80%未満

△：60%以上、70%未満

×：60%未満

[0048] [6] ラクトフェリン定量法

50 mL メスフラスコに標準ラクトフェリン75 mg を入れ、溶出試験溶液でメスアップした。この標準溶液の1/5、1/20、1/50の標準溶液を作製し、各標準溶液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定し、それぞれの標準液のラクトフェリンピーク面積を求め、検量線を作成した。

溶出試験開始2時間後の溶出液をHPLCにより測定し、ラクトフェリンピーク面積を求めた。検量線を用いて各試料溶液中のラクトフェリン濃度を求め、ラクトフェリン含量を求めた。

<HPLC測定条件>

・検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280 nm）

・カラム：Shodex Asahipak C4P-50 4D（ポリマー系逆相クロマトグラフィ用カラム）

ブチル基（5  $\mu$ m  $\times$  4.6  $\times$  150）

Shodex Asahipak C4P-50 4D：ガードカラム

カラム温度35℃

導入量：20  $\mu$ L

流量：0.8 mL/min

・移動層A：トリフルオロ酢酸を0.03質量%含むアセトニトリル／塩化ナトリウム溶液（3→100）混液（10：90）

・移動層B：トリフルオロ酢酸を0.03質量%含むアセトニトリル／塩化ナトリウム溶液（3→100）混液（50：50）

・濃度勾配：A：B（50：50）から（0：100）までの直線濃度勾配を30分間行った。

[0049] 総合判定の評価基準は、以下のとおりである。

○：摩損度、崩壊性、溶出性、付着性評価の全てが△～◎

×：摩損度、崩壊性、溶出性、付着性評価でいずれかが×

[0050] [表1]

| 成分(mg/ 粒)                        |                       |                        | 実施例1  | 実施例2  | 比較例1  | 比較例2  | 比較例3  |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 素錠                               | (A)                   | ラクトフェリン                | 80    | 80    | 80    | 80    | 80    |
|                                  | (B)                   | カカオエキス                 | 50    | 50    | 50    | 50    | 50    |
|                                  | (C)                   | ステアリン酸カルシウム            | 0.5   | 0.5   | —     | —     | —     |
|                                  | (C')                  | ショ糖脂肪酸エステル             | —     | —     | 0.5   | —     | —     |
|                                  |                       | グリセリン 脂肪酸エステル          | —     | —     | —     | 0.5   | —     |
|                                  | (D)                   | (D-1) マルチトール           | 60    | —     | —     | —     | —     |
|                                  |                       | (D-2) 結晶セルロース          | 100.5 | —     | —     | —     | —     |
|                                  |                       | 乳糖                     | —     | 160.5 | 160.5 | 160.5 | 161.0 |
|                                  |                       | カルボキシメチルセルロース<br>カルシウム | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     |
|                                  |                       | 微粒二酸化ケイ素               | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     |
| 合 計(素錠)                          |                       |                        | 300   | 300   | 300   | 300   | 300   |
| コーティ<br>ング剤                      | ヒドロキシプロピルメチル<br>セルロース |                        | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   |
|                                  | グリセリン                 |                        | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   |
|                                  | アルギン酸ナトリウム            |                        | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   |
|                                  | タルク                   |                        | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
|                                  | 微粒二酸化ケイ素              |                        | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
|                                  | 二酸化チタン                |                        | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   |
|                                  | カラメル                  |                        | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
| 合 計(素錠＋コーティング剤)                  |                       |                        | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 |
| (A)/(B)                          |                       |                        | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   |
| (D-1)/[(A)+(B)]                  |                       |                        | 0.5   | —     | —     | —     | —     |
| (D-2)/[(A)+(B)]                  |                       |                        | 0.8   | —     | —     | —     | —     |
| [(A)+(B)]/(C)*                   |                       |                        | 260.0 | 260.0 | 260.0 | 260.0 | —     |
| 素錠中の(A)成分の含有量(質量%)               |                       |                        | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  |
| 素錠中の(B)成分の含有量(質量%)               |                       |                        | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  |
| 素錠中の(C)成分又は比較成分(C')<br>の含有量(質量%) |                       |                        | 0.2   | 0.2   | 0.2   | 0.2   | 0     |
| 素錠中の(D)成分の含有量(質量%)               |                       |                        | 55.5  | 55.5  | 55.5  | 55.5  | 55.7  |
| 素錠中の(D-1)成分の含有量(質量%)             |                       |                        | 20.0  | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   |
| 素錠中の(D-2)成分の含有量(質量%)             |                       |                        | 33.5  | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   |
| 評価                               | 摩損度                   |                        | ◎     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                                  | 付着性                   |                        | ○     | ○     | ○     | ○     | ×     |
|                                  | 崩壊性                   | 初期                     | ◎     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                                  |                       | 40℃,75%RH,4M           | ◎     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                                  | 溶出性                   | 初期                     | ◎     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                                  |                       | 40℃,75%RH,4M           | ◎     | △     | ×     | ×     | △     |
|                                  | 総合判定                  |                        | ○     | ○     | ×     | ×     | ×     |

\*比較例1, 2は[(A)+(B)]/(C')

[0051] [表2]

| 成分(mg/粒)             |                   |                    | 実施例3    | 実施例4  | 実施例5  | 実施例6  | 実施例7  | 実施例8  |      |
|----------------------|-------------------|--------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 素錠                   | (A)               | ラクトフェリン            | 80      | 80    | 80    | 80    | 80    | 80    |      |
|                      | (B)               | カカオエキス             | 50      | 50    | 50    | 50    | 50    | 50    |      |
|                      | (C)               | ステアリン酸カルシウム        | 0.5     | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   |      |
|                      | (D)               | (D-1)              | マルチトール  | 60    | —     | 50    | 40    | 10    | 100  |
|                      |                   | (D-2)              | 結晶セルロース | —     | 160.5 | 110.5 | 120.5 | 150.5 | 60.5 |
|                      |                   | 乳糖                 |         | 100.5 | —     | —     | —     | —     | —    |
|                      |                   | カルボキシメチルセルロースカルシウム |         | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6    |
|                      |                   | 微粒二酸化ケイ素           |         | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3    |
| 合 計(素錠)              |                   | 300                | 300     | 300   | 300   | 300   | 300   |       |      |
| コーティング剤              | ヒドロキシプロピルメチルセルロース |                    | 7.5     | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   |      |
|                      | グリセリン             |                    | 3.3     | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   |      |
|                      | アルギン酸ナトリウム        |                    | 7.1     | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   |      |
|                      | タルク               |                    | 1.1     | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |      |
|                      | 微粒二酸化ケイ素          |                    | 1.1     | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |      |
|                      | 二酸化チタン            |                    | 1.9     | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   |      |
|                      | カラメル              |                    | 1.1     | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |      |
| 合 計(素錠＋コーティング剤)      |                   |                    | 323.1   | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 |      |
| (A)/(B)              |                   |                    | 1.6     | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   |      |
| (D-1)/[(A)+(B)]      |                   |                    | 0.46    | —     | 0.38  | 0.31  | 0.08  | 0.77  |      |
| (D-2)/[(A)+(B)]      |                   |                    | —       | 1.23  | 0.85  | 0.93  | 1.16  | 0.47  |      |
| [(A)+(B)]/(C)        |                   |                    | 260.0   | 260.0 | 260.0 | 260.0 | 260.0 | 260.0 |      |
| 素錠中の(A)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 26.7    | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  |      |
| 素錠中の(B)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 16.7    | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  |      |
| 素錠中の(C)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 0.17    | 0.17  | 0.17  | 0.17  | 0.17  | 0.17  |      |
| 素錠中の(D)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 55.5    | 55.5  | 55.5  | 55.5  | 55.5  | 55.5  |      |
| 素錠中の(D-1)成分の含有量(質量%) |                   |                    | 20.0    | 0.0   | 16.7  | 13.3  | 3.3   | 33.3  |      |
| 素錠中の(D-2)成分の含有量(質量%) |                   |                    | 0.0     | 53.5  | 36.8  | 40.2  | 50.2  | 20.2  |      |
| 評価                   | 摩損度               |                    | ○       | ◎     | ◎     | ◎     | ◎     | ○     |      |
|                      | 付着性               |                    | ○       | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     |      |
|                      | 崩壊性               | 初期                 | ○       | ◎     | ◎     | ◎     | ◎     | ○     |      |
|                      |                   | 40℃,75%RH,4M       | ○       | ○     | ◎     | ◎     | ○     | ○     |      |
|                      | 溶出性               | 初期                 | ◎       | ○     | ◎     | ○     | ○     | ◎     |      |
|                      |                   | 40℃,75%RH,4M       | ◎       | △     | ◎     | △     | △     | ◎     |      |
|                      | 総合判定              |                    | ○       | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     |      |

[0052]

[表3]

| 成分(mg/粒)             |                   |                    | 実施例9  | 実施例10 | 実施例11 | 実施例12 | 実施例13 | 実施例14 |
|----------------------|-------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 素錠                   | (A)               | ラクトフェリン            | 80    | 80    | 80    | 80    | 80    | 80    |
|                      | (B)               | カカオエキス             | 50    | 50    | 50    | 50    | 50    | 50    |
|                      | (C)               | ステアリン酸カルシウム        | 0.3   | 0.7   | 4     | 0.3   | 0.7   | 4     |
|                      | (D)               | (D-1) マルチトール       | 60    | 60    | 60    | —     | —     | —     |
|                      |                   | (D-2) 結晶セルロース      | 100.7 | 100.3 | 97    | —     | —     | —     |
|                      |                   | 乳糖                 | —     | —     | —     | 160.7 | 160.3 | 157   |
|                      |                   | カルボキシメチルセルロースカルシウム | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     |
|                      |                   | 微粒二酸化ケイ素           | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     |
| 合 計(素錠)              |                   | 300                | 300   | 300   | 300   | 300   | 300   |       |
| コーティング剤              | ヒドロキシプロピルメチルセルロース |                    | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   |
|                      | グリセリン             |                    | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   |
|                      | アルギン酸ナトリウム        |                    | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   |
|                      | タルク               |                    | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
|                      | 微粒二酸化ケイ素          |                    | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
|                      | 二酸化チタン            |                    | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   |
|                      | カラメル              |                    | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
| 合 計(素錠+コーティング剤)      |                   |                    | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 |
| (A)/(B)              |                   |                    | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   |
| (D-1)/[(A)+(B)]      |                   |                    | 0.46  | 0.46  | 0.46  | —     | —     | —     |
| (D-2)/[(A)+(B)]      |                   |                    | 0.77  | 0.77  | 0.75  | —     | —     | —     |
| [(A)+(B)]/(C)        |                   |                    | 433.3 | 185.7 | 32.5  | 433.3 | 185.7 | 32.5  |
| 素錠中の(A)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  |
| 素錠中の(B)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  | 16.7  |
| 素錠中の(C)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 0.10  | 0.23  | 1.33  | 0.10  | 0.23  | 1.33  |
| 素錠中の(D)成分の含有量(質量%)   |                   |                    | 55.6  | 55.4  | 54.3  | 55.6  | 55.4  | 54.3  |
| 素錠中の(D-1)成分の含有量(質量%) |                   |                    | 20.0  | 20.0  | 20.0  | —     | —     | —     |
| 素錠中の(D-2)成分の含有量(質量%) |                   |                    | 33.6  | 33.4  | 32.3  | —     | —     | —     |
| 評価                   | 摩損度               |                    | ◎     | ◎     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                      | 付着性               |                    | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                      | 崩壊性               | 初期                 | ◎     | ◎     | △     | ○     | ○     | △     |
|                      |                   | 40℃, 75%RH, 4M     | ◎     | ◎     | △     | ○     | ○     | △     |
|                      | 溶出性               | 初期                 | ◎     | ◎     | △     | ○     | ○     | △     |
|                      |                   | 40℃, 75%RH, 4M     | ◎     | ◎     | △     | △     | △     | △     |
|                      | 総合判定              |                    | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     |

[0053]

[表4]

| 成分(mg/粒)             |                       |                        | 実施例15 | 実施例16 | 実施例17 | 実施例18 | 実施例19 | 実施例20 |
|----------------------|-----------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 素錠                   | (A)                   | ラクトフェリン                | 80    | 80    | 80    | 80    | 80    | 80    |
|                      | (B)                   | カカオエキス                 | 30    | 90    | 100   | 30    | 90    | 100   |
|                      | (C)                   | ステアリン酸カルシウム            | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
|                      | (D)                   | (D-1) マルチトール           | —     | —     | —     | 60    | 60    | 60    |
|                      |                       | (D-2) 結晶セルロース          | —     | —     | —     | 120.5 | 60.5  | 50.5  |
|                      |                       | 乳糖                     | 180.5 | 120.5 | 110.5 | —     | —     | —     |
|                      |                       | カルボキシメチルセルロース<br>カルシウム | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     |
|                      |                       | 微粒二酸化ケイ素               | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     |
| 合 計(素錠)              |                       | 300                    | 300   | 300   | 300   | 300   | 300   |       |
| コーティ<br>ング剤          | ヒドロキシプロピルメチル<br>セルロース |                        | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   | 7.5   |
|                      | グリセリン                 |                        | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 3.3   |
|                      | アルギン酸ナトリウム            |                        | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   | 7.1   |
|                      | タルク                   |                        | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
|                      | 微粒二酸化ケイ素              |                        | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
|                      | 二酸化チタン                |                        | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   | 1.9   |
|                      | カラメル                  |                        | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
| 合 計(素錠＋コーティング剤)      |                       |                        | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 | 323.1 |
| (A)/(B)              |                       |                        | 2.7   | 0.9   | 0.8   | 2.7   | 0.9   | 0.8   |
| (D-1)/[(A)+(B)]      |                       |                        | —     | —     | —     | 0.55  | 0.35  | 0.33  |
| (D-2)/[(A)+(B)]      |                       |                        | —     | —     | —     | 1.10  | 0.36  | 0.28  |
| [(A)+(B)]/(C)        |                       |                        | 220.0 | 340.0 | 360.0 | 220.0 | 340.0 | 360.0 |
| 素錠中の(A)成分の含有量(質量%)   |                       |                        | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  | 26.7  |
| 素錠中の(B)成分の含有量(質量%)   |                       |                        | 10.0  | 30.0  | 33.3  | 10.0  | 30.0  | 33.3  |
| 素錠中の(C)成分の含有量(質量%)   |                       |                        | 0.2   | 0.2   | 0.2   | 0.2   | 0.2   | 0.2   |
| 素錠中の(D)成分の含有量(質量%)   |                       |                        | 62.2  | 42.2  | 38.8  | 62.2  | 42.2  | 38.8  |
| 素錠中の(D-1)成分の含有量(質量%) |                       |                        | —     | —     | —     | 20.0  | 20.0  | 20.0  |
| 素錠中の(D-2)成分の含有量(質量%) |                       |                        | —     | —     | —     | 40.2  | 20.2  | 16.8  |
| 評価                   | 摩損度                   |                        | ○     | ○     | ○     | ◎     | ○     | ○     |
|                      | 付着性                   |                        | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     |
|                      | 崩壊性                   | 初期                     | ○     | ○     | △     | ◎     | ◎     | ○     |
|                      |                       | 40℃,75%RH,4M           | ○     | △     | △     | ◎     | ○     | ○     |
|                      | 溶出性                   | 初期                     | ○     | ○     | △     | ◎     | ◎     | ○     |
|                      |                       | 40℃,75%RH,4M           | ○     | △     | △     | ◎     | ○     | △     |
|                      | 総合判定                  |                        | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     |

[0054]

[表5]

| 成分(mg/粒)             |                   |                    |         | 実施例21 | 実施例22 | 実施例23 |
|----------------------|-------------------|--------------------|---------|-------|-------|-------|
|                      | (A)               | ラクトフェリン            |         | 80    | 80    | 80    |
|                      | (B)               | カカオエキス             |         | 50    | 50    | 50    |
|                      | (C)               | ステアリン酸カルシウム        |         | —     | 0.5   | 0.5   |
|                      |                   | ステアリン酸マグネシウム       |         | 0.5   | —     | —     |
| 素錠                   | (D)               | (D-1)              | マルチトール  | 60    | —     | —     |
|                      |                   |                    | イソマルト   | —     | 60    | —     |
|                      |                   |                    | エリスリトール | —     | —     | 60    |
|                      |                   | (D-2)              | 結晶セルロース | 100.5 | 100.5 | 100.5 |
|                      |                   | 乳糖                 |         | —     | —     | —     |
|                      |                   | カルボキシメチルセルロースカルシウム |         | 6     | 6     | 6     |
|                      |                   | 微粒二酸化ケイ素           |         | 3     | 3     | 3     |
| 合 計(素錠)              |                   |                    |         | 300   | 300   | 300   |
| コーティング剤              | ヒドロキシプロピルメチルセルロース |                    | 7.5     | 7.5   | 7.5   |       |
|                      | グリセリン             |                    | 3.3     | 3.3   | 3.3   |       |
|                      | アルギン酸ナトリウム        |                    | 7.1     | 7.1   | 7.1   |       |
|                      | タルク               |                    | 1.1     | 1.1   | 1.1   |       |
|                      | 微粒二酸化ケイ素          |                    | 1.1     | 1.1   | 1.1   |       |
|                      | 二酸化チタン            |                    | 1.9     | 1.9   | 1.9   |       |
|                      | カラメル              |                    | 1.1     | 1.1   | 1.1   |       |
| 合 計(素錠＋コーティング剤)      |                   |                    |         | 323.1 | 323.1 | 323.1 |
| (A)/(B)              |                   |                    |         | 1.6   | 1.6   | 1.6   |
| (D-1)/[(A)+(B)]      |                   |                    |         | 0.46  | 0.46  | 0.46  |
| (D-2)/[(A)+(B)]      |                   |                    |         | 0.77  | 0.77  | 0.77  |
| [(A)+(B)]/(C)        |                   |                    |         | 260.0 | 260.0 | 260.0 |
| 素錠中の(A)成分の含有量(質量%)   |                   |                    |         | 26.7  | 26.7  | 26.7  |
| 素錠中の(B)成分の含有量(質量%)   |                   |                    |         | 16.7  | 16.7  | 16.7  |
| 素錠中の(C)成分の含有量(質量%)   |                   |                    |         | 0.2   | 0.2   | 0.2   |
| 素錠中の(D)成分の含有量(質量%)   |                   |                    |         | 55.5  | 55.5  | 55.5  |
| 素錠中の(D-1)成分の含有量(質量%) |                   |                    |         | 20.0  | 20.0  | 20.0  |
| 素錠中の(D-2)成分の含有量(質量%) |                   |                    |         | 33.5  | 33.5  | 33.5  |
| 評価                   | 摩損度               |                    | ◎       | ◎     | ◎     |       |
|                      | 付着性               |                    | ○       | ○     | ○     |       |
|                      | 崩壊性               | 初期                 | ◎       | ◎     | ◎     |       |
|                      |                   | 40℃,75%RH,4M       | ◎       | ◎     | ◎     |       |
|                      | 溶出性               | 初期                 | ◎       | ◎     | ◎     |       |
|                      |                   | 40℃,75%RH,4M       | ◎       | ◎     | ◎     |       |
|                      | 総合判定              |                    | ○       | ○     | ○     |       |

### 請求の範囲

- [請求項1] (A) ラクトフェリン、(B) カカオエキス、及び(C) ステアリン酸塩を含む錠剤組成物。
- [請求項2] (C) ステアリン酸塩の配合量が、組成物中0.1～1.0質量%である請求項1記載の錠剤組成物。
- [請求項3] 前記(C) ステアリン酸塩が、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウムである請求項1又は2記載の錠剤組成物。
- [請求項4] 更に、(D) 賦形剤を含有する請求項1～3のいずれか1項記載の錠剤組成物。
- [請求項5] (D) 成分が、  
(D-1) マルチトール、イソマルト、エリスリトール、及び  
(D-2) 結晶セルロース  
から選ばれる少なくとも1種を含む請求項4記載の錠剤組成物。
- [請求項6] (D) 成分として、(D-1) マルチトール、イソマルト及びエリスリトールから選ばれる1種以上と、(D-2) 結晶セルロースとを含む請求項5記載の錠剤組成物。
- [請求項7] (A) / (B) で表される(A)成分と(B)成分との配合質量比が0.8～4であり、(D-1) / [(A)+(B)] で表される、(A)成分と(B)成分との合計量に対する(D-1)成分の配合質量比が0.35～2であり、(D-2) / [(A)+(B)] で表される、(A)成分と(B)成分との合計量に対する(D-2)成分の配合質量比が0.5～2である請求項6記載の錠剤組成物。
- [請求項8] 腸溶性コーティングを施した請求項1～7のいずれか1項記載の錠剤組成物。
- [請求項9] (A) ラクトフェリン及び(B) カカオエキスを含む錠剤組成物の崩壊性及び前記ラクトフェリンの溶出性を改善する方法であって、前記錠剤組成物にステアリン酸塩を配合することを特徴とする、錠剤組成物の崩壊性及び溶出性改善方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/061408

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>A61K38/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/38(2006.01)i, A61K36/185(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                             |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K38/16, A61K9/20, A61K9/38, A61K36/185, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/38, A61P43/00<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016<br>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                                                                              |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                             |                                                                              |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                          | Relevant to claim No.                                                        |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2012/099238 A1 (Lion Corp.),<br>26 July 2012 (26.07.2012),<br>claim 1; paragraphs [0036], [0039], [0042],<br>[0043]<br>& KR 10-1426885 B | 1, 3-5, 8, 9                                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | JP 2010-229101 A (NRL Pharma, Inc.),<br>14 October 2010 (14.10.2010),<br>claims 1, 2; paragraph [0021]<br>(Family: none)                    | 1-6, 8, 9                                                                    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | JP 2000-169383 A (Ichimaru Farcos Co., Ltd.),<br>20 June 2000 (20.06.2000),<br>claims; test 5; paragraph [0115]<br>(Family: none)           | 1-6, 8, 9                                                                    |
| <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:<br>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>“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)<br>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>“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<br>“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<br>“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<br>“&” document member of the same patent family |                                                                                                                                             |                                                                              |
| Date of the actual completion of the international search<br>12 May 2016 (12.05.16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                             | Date of mailing of the international search report<br>24 May 2016 (24.05.16) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                             | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                      |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/061408

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | JP 2001-081037 A (Ichimaru Farcos Co., Ltd.),<br>27 March 2001 (27.03.2001),<br>claims; test 7; paragraph [0133]<br>(Family: none)          | 1-6, 8, 9             |
| Y         | WO 2015/020186 A1 (Lion Corp.),<br>12 February 2015 (12.02.2015),<br>paragraphs [0015] to [0019]; tables 5, 7, 9<br>(Family: none)          | 6                     |
| A         | JP 2001-089397 A (Morinaga Milk Industry Co.,<br>Ltd.),<br>03 April 2001 (03.04.2001),<br>claims; example 4<br>(Family: none)               | 1-9                   |
| A         | JP 2013-142072 A (Kyowa Pharmaceutical<br>Industry Co., Ltd.),<br>22 July 2013 (22.07.2013),<br>paragraphs [0026], [0027]<br>(Family: none) | 1-9                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K38/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/38(2006.01)i, A61K36/185(2006.01)i,  
A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K38/16, A61K9/20, A61K9/38, A61K36/185, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/38, A61P43/00

## 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   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 6 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 6 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 6 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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| X               | WO 2012/099238 A1 (ライオン株式会社)<br>2012.07.26, 請求項1、【0036】、【0039】、【0042】、<br>【0043】<br>& KR 10-1426885 B | 1, 3-5, 8, 9   |
| Y               | JP 2010-229101 A (株式会社NRLファーマ)<br>2010.10.14, 請求項1および2、【0021】<br>(ファミリーなし)                            | 1-6, 8, 9      |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ 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

の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

1 2 . 0 5 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 5 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

菊池 美香

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

3 9 5 4

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                   |                |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリ*        | 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<br>請求項の番号 |
| Y                     | JP 2000-169383 A (一丸ファルコス株式会社)<br>2000.06.20, 特許請求の範囲、試験5、【0115】<br>(ファミリーなし)     | 1-6, 8, 9      |
| Y                     | JP 2001-081037 A (一丸ファルコス株式会社)<br>2001.03.27, 特許請求の範囲、試験7、【0133】<br>(ファミリーなし)     | 1-6, 8, 9      |
| Y                     | WO 2015/020186 A1 (ライオン株式会社)<br>2015.02.12, 【0015】 - 【0019】、表5、7および9<br>(ファミリーなし) | 6              |
| A                     | JP 2001-089397 A (森永乳業株式会社)<br>2001.04.03, 特許請求の範囲、実施例4<br>(ファミリーなし)              | 1-9            |
| A                     | JP 2013-142072 A (共和薬品工業株式会社)<br>2013.07.22, 【0026】、【0027】<br>(ファミリーなし)           | 1-9            |