

(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
2013 年 10 月 31 日(31.10.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/161805 A1

- (51) 国際特許分類:
C08J 3/12 (2006.01) *C08B 30/06* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) *C08B 30/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/061900
- (22) 国際出願日: 2013 年 4 月 23 日(23.04.2013)
- (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 2012-103267 2012 年 4 月 27 日(27.04.2012) JP
- (71) 出願人: 日本コーンスターチ株式会社 (JAPAN CORN STARCH CO., LTD) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂一丁目 1 1 番 4 4 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 梅崎 真生(UMEZAKI, Masao); 〒4478608 愛知県碧南市玉津浦町 1 番地 日本コーンスターチ株式会社 衣浦事業所内 Aichi (JP). 村瀬博重(MURASE, Hiroshige); 〒4478608 愛知県碧南市玉津浦町 1 番地 日本コーンスターチ株式会

社 衣浦事業所内 Aichi (JP). 宇野 敏夫(UNO, Toshio); 〒1070052 東京都港区赤坂一丁目 1 1 番 4 4 号 日本コーンスターチ株式会社内 Tokyo (JP). 丹羽 敏幸(NIWA, Toshiyuki); 〒4688503 愛知県名古屋市天白区八事山 1 5 0 名城大学薬学部製剤学研究室 Aichi (JP).

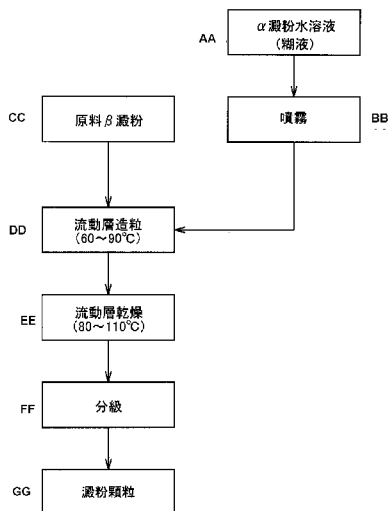
(74) 代理人: 飯田 昭夫, 外(IIDA, Akio et al.); 〒4600002 愛知県名古屋市中区丸の内二丁目 1 1 番 2 6 号 Aichi (JP).

(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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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.

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING STARCH GRANULES, AND ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 澱粉顆粒の製造方法および口腔内崩壊錠



AA Aqueous solution of gelatinized starch (paste)
BB Spraying
CC Raw β-starch
DD Fluidized bed granulation (60-90°C)
EE Fluidized bed drying (80-110°C)
FF Sorting
GG Starch granules

(57) Abstract: A method for producing starch granules suitable as an excipient for an orally disintegrating tablet. A paste is sprayed in small amounts while β-starch is being fluidized using an air-fluidized bed to carry out fluidized bed granulation. Thereafter, fluidized bed drying is carried out at the gelatinization temperature of the β-starch or higher. This results in starch granules having a high degree of gelatinization in comparison with the amount of gelatinized starch adhered to the β-starch by the spraying of the paste. These starch granules alone impart an adequate oral disintegration performance and breaking strength to the tablet. Consequently, in instances of use as an excipient for tableting of orally disintegrating tablets, another auxiliary excipient such as crystalline cellulose or a sugar or the like need not be added.

(57) 要約: 口腔内崩壊錠の賦形剤として適した澱粉顆粒の製造方法。エア式流動層を用いてβ澱粉を流動化させながら、糊液を少量ずつ噴霧して、流動層造粒する。その後、さらに、β澱粉の糊化温度以上で流動層乾燥させる。こうして、糊液の噴霧によるα澱粉のβ澱粉に対する付着量に比して高いα化度を有する澱粉顆粒とする。この澱粉顆粒は、単独で十分な口腔内崩壊性及び破壊強度を錠剤に付与する。したがって、口腔内崩壊錠の錠剤化に際しての賦形剤として使用する場合において、糖類等や結晶セルロース等の他の補助賦形剤を添加しなくてもよい。



(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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 澱粉顆粒の製造方法および口腔内崩壊錠

技術分野

- [0001] 本発明は、口腔内崩壊錠の賦形剤として使用される澱粉顆粒の製造方法および該澱粉顆粒が賦形剤として使用される口腔内崩壊錠に関する。
- [0002] 以下の説明で、配合単位を示す「部」および濃度を示す「%」は、特に断らない限り、何れも質量単位である。
- [0003] また、本願明細書・特許請求の範囲における各用語の意味は下記の通りである。
- [0004] 「澱粉」・・・物質名としての意味とともに、澱粉粒子の集合体の意味も有する。
- [0005] 「 β 澱粉」・・・天然のX線で干渉輪を与える結晶状態の澱粉（化学大辞典編集委員会編「化学大辞典1」（昭37-7-31）共立出版、p428参照）。
- [0006] 「糊液」・・・前記 β 澱粉を水分散媒中において糊化温度以上で均一相を形成するまで加熱分散処理して得られる澱粉水分散系。
- [0007] 「 α 澱粉（ α 化澱粉、 α 型澱粉）」・・・X線で干渉輪を示さない非晶状態の澱粉。水（水分）存在下の糊化温度以上で加熱処理又は膨潤試薬で処理して得られる（出典：同前）。

背景技術

- [0008] 近年、医薬品のみならず、健康食品や栄養食品などにおいても錠剤という形態による製品開発・販売がなされるようになってきている。このような状況で、水がなくても服用できる口腔内崩壊錠が注目されている。口腔内崩壊錠は、口腔内ですぐに崩壊するという口腔内崩壊性を有すると同時に、製造工程から、包装工程、出荷、及びその後の取り扱いにおいて問題のない錠剤強度（以下「硬度」という。）を備えることが必要である。この口腔内崩壊性と硬度とは、通常、相反する特性であるので、口腔内崩壊錠の錠剤化には様々な添加剤や、特殊な製造装置などが必要とされる。そして、口腔内崩壊

錠の錠剤化コストは、消費者および患者、さらには国の財政が負担する。したがって、安価な原料を使用して容易に口腔内崩壊錠の錠剤化ができる技術の出現が希求されている。

[0009] 上記要請に応えるために、例えば、特許文献 1 において、下記構成の口腔内崩壊錠が提案されている（請求項 1 参照）。

[0010] 「 α 化度が 30%～60%である加工した澱粉類が錠剤中に分散して存在しており、さらに、薬物および糖類を含む、口腔内崩壊錠。」

[0011] 上記構成の口腔内崩壊錠はその錠剤化に際して、口腔内崩壊性を確保するために成型性を低くする乳糖及び／又はD-マンニトールを添加する必要がある（同文献、請求項 8・10・14、段落 0021）。同時に、硬度を付与するために結晶セルロース（例えば、ヒドロキシプロプルセルロース）などの水溶性高分子を添加混合する必要がある（同文献、請求項 11、段落 0024）。

[0012] この特許文献 1 に記載の口腔内崩壊錠は、比較的安価な澱粉を使用している。しかし、上記の如く、澱粉とは別に糖類や結晶セルロース等の補助賦形剤を添加する必要がある。このため、原料コストが安価で錠剤化コストも安価とは、必ずしも言えない。

[0013] 一方、特許文献 2 においては、下記構成の澱粉粒子の製造方法が記載されている（請求項 3）。

[0014] 「流動下の β 型澱粉に糊液を噴霧し加熱乾燥して β 型澱粉の表面を α 型澱粉でコーティングすることにより、 β 型澱粉の表面の α 型澱粉の比率を全体 5～20%にすることを特徴とする澱粉粒子の製造法。」

[0015] しかし、この澱粉粒子は、錠剤の口腔内崩壊性を意図するものではなく、特許文献 1 の場合と同様、補助賦形剤である乳糖やシロップ等の糖類等を添加しており（特許文献 2；参考例 1～4）、上記と同様の問題点を有している。

先行技術文献

特許文献

[0016] 特許文献1：国際公開第02008/032767号パンフレット

特許文献2：特公昭58-27774号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0017] 本発明の目的（課題）は、上記にかんがみ、口腔内崩壊錠の錠剤化に際しての賦形剤として使用する場合において、単独で十分な口腔内崩壊性及び硬度を錠剤に付与できる澱粉顆粒の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、上記従来技術の問題点を解決するために鋭意開発に努力した結果、下記の製造方法によって、上記課題を解決できることを知見して、下記澱粉顆粒の製造方法に想到した。

[0019] β 澱粉（原料澱粉）を流動化させながら、糊液を噴霧することにより、前記 β 澱粉の各粒子を前記糊液と接触させてエア式流動層造粒後、さらに、前記 β 澱粉の糊化温度以上で流動層乾燥させることを特徴とする。

[0020] 上記のように製造した澱粉顆粒を賦形剤として錠剤化して得た錠剤は、硬度が高いにも拘わらず、良好な口腔内崩壊性を有する（表2参照）。すなわち、補助賦形剤を添加しなくても、単独で十分な口腔内崩壊性及び硬度を有する錠剤が得られる。

[0021] 本発明の製造方法で調製した澱粉顆粒は、図6に示す如く、無数の β 澱粉の粒子相互が、各粒子形態を保持した状態で、 α 澱粉を結合剤として部分的に結合された粒子結合体である。すなわち、結合剤としての α 澱粉が、 β 粒子相互の結合に効率よく寄与している。

[0022] このため、少ない比率の α 澱粉で、所要の顆粒強度を有すると考えられる。したがって、本発明の顆粒で打錠（成型）した錠剤は、口腔内で唾液に触れるまでは所定の硬度を有する。そして、口腔内で唾液に触れると、 α 澱粉の比率が小さいため、素早く溶けて口腔内崩壊する。また、後述の如く、圧縮度が高いにも関わらず、流動性が良好である（表2の実施例1・2と参照例1・2）。このため、本発明の澱粉顆粒（粒子結合体）は、成型性（打錠

性)も良好であり、錠剤の硬度向上にも寄与する。

[0023] なお、特許文献2における対応実施例2は、本発明の方法とは、流動層方式、噴霧速度および合計噴霧量において、下記の如く異質的である。

[0024] 前記対応実施例2においては、攪拌式流動層を用いており、噴霧速度は、 β 澱粉100部(10kg)に対して1000部/min(100L/min)と多量であり、かつ、噴霧合計量も5000部(500L)を噴霧するものである。したがって、顆粒形態も、特許文献2では、 β 澱粉の単粒子が α 澱粉で被覆され若干大径化されたものであると推定され、本発明の図6に示すものと異質的である(特許文献2第1図～第4図参照)。

図面の簡単な説明

[0025] [図1]本発明の澱粉顆粒の製造方法の工程図である。

[図2]各実施例の造粒に使用した流動層式造粒装置の概略図である。

[図3]比較例1の造粒に使用した攪拌式造粒装置の概略図である。

[図4]通常のトウモロコシ澱粉の電子顕微鏡写真(倍率2000倍)である。

[図5]本願実施例の顆粒の表面の電子顕微鏡写真(倍率2000倍)である。

[図6]本願実施例の顆粒の全体像の電子顕微鏡写真(倍率500倍)である。

[図7]各種澱粉において実施した試験結果である膨潤率と口腔内崩壊時間との関係を示すグラフ図である。

発明を実施するための形態

[0026] 以下、本発明の澱粉顆粒の製造方法について、詳細に説明する。

[0027] 本明細書および特許請求の範囲において使用する、前述した技術用語以外の特定技術用語についての定義を下記する。

[0028] ・「口腔内崩壊錠」「口腔内崩壊性」:

錠剤を服用するために水を摂取することなく、口腔内で実質的に唾液のみにより40s以内、好ましくは30s以内に崩壊する錠剤を意味する。口腔内崩壊性は、前記口腔内崩壊時間で判定する。そして、口腔内崩壊時間は、錠剤を口腔内に含んだ際に、舌等の動きを自然にした場合の値である。例えば、健康な成人男子の口腔内に、水分を口に含まず測定用錠剤を含ませ、前

記錠剤が唾液のみで完全に崩壊するまでの時間を測定することにより、口腔内崩壊時間を決定することができる。この際、自然な舌の動き等までは抑制する必要はない。（特許文献１段落００１２から引用）。

[0029] ・「 α 化度」：

α 化度（糊化度）の測定方法は、常法であるグルコアミラーゼ法（二國二郎編、「澱粉科学ハンドブック」、朝倉書店、１９７７年、p. ２４２）を採用した。具体的には、下記の方法に従って測定したものである。

[0030] １gのグルコアミラーゼを１００mLの水に溶解させ、その上澄み液を酵素液とする。

[0031] 試料１００mg（無水換算）に水８mLを加え、懸濁液を調製する。懸濁液を２本の試験管に２mLずつ分注し、被検液と完全 α 化検液とする。被検液には２mol/L酢酸緩衝液（pH４．８）を１．６mL、水０．４mL、酵素液１mLを加える。完全 α 化検液には１０N-NaOHを０．２mL、２mol/L酢酸１．６mL、水０．２mL、酵素液１mLを加える。これらの検液を３７℃で６０分間反応させる。それぞれの反応液０．５mLに２５mmol/LのHCl１０mLを加え反応を終了させる。上澄み液を０．５mL採取し、水０．５mL、Somogyi試薬１．０mLを加える。この液を沸騰水中で１０分間加熱した後、冷却する。Nelson試薬１mLを加え、３分後、精製水で全量１０mLとし、波長６６０nmでの吸光度を測定する。 α 化度は以下の式により求めた。

[0032] α 化度 = $[(A_a - A_o) / (A_b - A_o)] \times 100$

[式中、 A_a は、被検液の吸光度であり、 A_b は、完全 α 化検液の吸光度であり、 A_o は、ブランクの吸光度である]（特許文献１段落００１３から引用）。

[0033] ・「粒径」：

篩いで分級した範囲。即ち、目開きの異なる篩い複数段を大きな篩が上段側に来るように重ね、最上段の篩いに測定する粉末を投入し、手動又は機械によって振動を与えて分級し、篩い上の目開きを下限値、篩下の目開きを上

限值とする。

[0034] ・「糊液濃度」：

糊液作製に使用する β 澱粉質量（水分12.5%として）の水の質量に対する%濃度（wt%）である。

[0035] ・「錠剤の硬度」：

打錠等により成型した錠剤の硬度を意味する。錠剤の硬度は、錠剤を砕くに要する力（単位：N）で表され、数値が大きいほど錠剤の破壊強度が大きい。本発明においては、「ポータブルチェッカーPC-30」（岡田精工株式会社製ロードセル式錠剤硬度計）を用いて硬度を測定した。

[0036] ・「圧縮度」：下式により算出した。

[0037] 圧縮度 = $100 \times (\text{固め嵩密度} - \text{緩み嵩密度}) / \text{固め嵩密度}$

なお、嵩密度は、「パウダーテスターPTX」（ホソカワミクロン社）で測定した。

[0038] 本発明の澱粉顆粒の製造方法の特徴は、基本的には、エア式流動層を用いて、 β 澱粉（原料澱粉）を流動化させながら、糊液を噴霧して、前記 β 澱粉の各粒子を前記糊液と接触させて、前記糊液中の分散質（ α 澱粉）を前記 β 澱粉の粒子に付着させる流動層造粒後、さらに、 α 化可能な温度以上で流動層乾燥させることを特徴とする。

[0039] 上記において、 β 澱粉（生澱粉）および糊液に使用する原料澱粉の種類は、特に限定されないが、トウモロコシ澱粉、コムギ澱粉、バレイショ澱粉、コメ澱粉、及びタピオカ澱粉からなる群より選択することが望ましい。これらの澱粉類は汎用性に富み入手し易いためである。

[0040] 上記において、エア式流動層のエア温度は、通常60～90℃、望ましくは、65～80℃の範囲から設定する。エア温度が高すぎると、 β 澱粉の変質を伴うおそれがあり望ましくない。

[0041] β 澱粉は、平均粒径（メジアン径）：1～100 μm の範囲から、望ましくは5～50 μm の範囲のから適宜選定する。

[0042] 糊液の調製方法は、慣用の方法で行なうことができる。例えば、室温の水

(精製水に限らない。)に β 澱粉(生澱粉)3%前後を分散・攪拌して、60℃以上に加温して調製する。

[0043] そのときの糊液の澱粉濃度は、1～6%、望ましくは1～3.5%、さらに望ましくは2.5～3.5%とする。澱粉濃度が高すぎると、スプレー散布が困難となり、澱粉濃度が低すぎると、所定粒径の顆粒を得るための時間が長くなるとともに乾燥時間も長くなり生産性が低下する。

[0044] ここで、糊液の噴霧速度は、糊液濃度が1～6%の場合、前記 β 澱粉100部に対して糊液0.2～5部/分、望ましくは0.5～3部/分となるような量とする。そして、造粒によって、微粉の舞が順次減少していく。糊液の噴霧合計量は、前記と同じ糊液濃度1～6%の場合、噴霧、流動化条件によって異なるが、 β 澱粉100部に対して30～70部、望ましくは50～65部とする。

[0045] なお、糊液は、温度の低下などによって固形化してしまうことで溶液の供給路および噴霧状態のトラブルが懸念される。このため、糊液は、通常60℃以上、望ましくは60～90℃、さらに望ましくは75～85℃の範囲内の適宜温度に維持する。

[0046] このようにして、 β 澱粉に対して澱粉分散液を噴霧することにより、糊液中の α 澱粉を結合剤としながら β 澱粉の粒子を核として流動層造粒する。

[0047] 続いて流動化を継続しながら、流動層乾燥を行なう。このときの乾燥温度(流動層のエア温度)は、 β 澱粉の糊化温度以上、具体的には、 β 澱粉(原料澱粉)の種類により異なるが、通常、80～110℃、望ましくは90～110℃の範囲に設定する。但し、当該乾燥温度は、顆粒の α 化促進と、乾燥効率をあげるためにもエア式流動層のエア温度より10～20℃高い温度とする。

[0048] 上記乾燥温度が高すぎる場合には、下記に示す如く、 α 化度が高くなることにより、錠剤の硬度は高くなるが、錠剤の口腔内崩壊性を確保し難くなる。

[0049] なお、乾燥後の顆粒澱粉の水分(乾量基準)は、約6～12%、望ましく

は約 8 ～ 11 % とする（表 2 参照）。

[0050] このようにして製造した実施例 1 の顆粒澱粉は、20 ～ 30 % の圧縮度を有している。通常、この 20 ～ 30 % の圧縮度は一般的には流動性が悪い（圧縮度の低い方が流動性が良好である。）。しかし、表 2 に示す如く、同様な圧縮度を有する対照例 2 の α 化トウモロコシ澱粉に比して安息角が 5° 近くも小さく流動性は十分確保されている。比較例 1 の攪拌造粒法で製造した澱粉顆粒も同様に安息角が小さいことから、顆粒化によって一般的に流動性を向上させることは可能である。しかし、比較例 1 で示す如く、攪拌造粒法で造粒した顆粒においては、錠剤にした場合に明らかに異なる性質を示し、適度な硬度をもった口腔内崩壊錠を得難い。

[0051] こうして成型した澱粉顆粒は、後述の如く、錠剤化した場合、実質的に他の口腔内崩壊性付与剤および硬度付与剤の一方又は双方を含有させなくても、口腔内崩壊性と硬度との良好なバランスを両立できる。

[0052] なお、当該澱粉顆粒の α 化度は、要求特性に応じて、1 ～ 15 %、望ましくは 3 ～ 12 % の範囲で適宜設定する。 α 化度が高いと、結合剤である α 澱粉の比率が高いことにより、硬度が高い錠剤を得やすいが、口腔内崩壊性が低下する。逆に α 化度が低いと、結合剤である α 澱粉の比率が低いことにより、口腔内崩壊性は向上するが、硬度の高い錠剤を得難くなる。錠剤として硬度の高いものを得たい場合には、 α 化度を高めとする。

[0053] エア式流動層である流動層造粒乾燥装置としては、具体的には、図 2 に示すような、構成のものを好適に使用できる。

[0054] 静置式の分散板（指向性スクリーン）11 を備え、下方から流動化空気を送り込み、旋回空気流を発生させ、投入粒子の流動層を形成するものである。なお、流動層容器 13 は、分散板 11 に対面させて、糊液配管 14 と接続される噴霧ノズル 15 を備え、さらにその上部側にバッグフィルタ 17 を備えている。なお、切替弁 19 を切り替えて空気旋回流により回収タンク 21 に、乾燥後の製品（澱粉顆粒）を回収可能となっている。

[0055] なお、上記構成において、旋回流方式でない流動層式造粒乾燥装置（例え

ば、「WSGシリーズ」：株式会社パウレック社商品名）も本発明の流動層造粒・乾燥に使用可能である。

[0056] こうして製造した澱粉顆粒は、異物を除いてそのまま全て錠剤化原料とすることもできる。しかし、粒度のバラツキが大きいような場合は、適宜、所要の口腔内崩壊性および硬度を安定して得るために、過小・過大粒径のものを分級除去する。即ち、粒度が小さいものは、 α 澱粉の比率が少なすぎたり、粒度が大きいものは、 α 澱粉の比率が多すぎたりし易くなることから口腔内崩壊性のバラツキに影響することが考えられる。

[0057] こうして流動層造粒した澱粉顆粒は、薬効成分と混合して錠剤化する。錠剤化の方法としては、特に限定されず、圧縮成型（ブリケットングロール、打錠）、押し出し成型（スクリュウ、回転多孔ダイス）等を好適に使用できる。薬効成分は、澱粉顆粒に対する比率が小さいため、澱粉顆粒のみの錠剤の評価に大きな影響を与えないと考えられ、澱粉顆粒のみの錠剤の評価を行なう。

[0058] この錠剤化に際して、本発明の方法で造粒された澱粉顆粒は、他の口腔内崩壊性付与剤や硬度付与剤等の添加剤を付加することなく、直打法によっても、口腔内崩壊性に優れ、硬度（破壊強度）も充分にもつものを得ることができる。

[0059] なお、本発明で成型する錠剤は、口腔内崩壊時間が40 s以内さらには30 s以内で、硬度が55 N以上、さらには70 N以上であるものとするのが望ましい。

[0060] また、顆粒化することによって、安息角が低くなる傾向にあり流動化が向上する。このため、錠剤化における生産性の向上に繋がり、錠剤化コスト低減に寄与する。

実施例

[0061] 以下、本発明の効果を確認するために比較例・対照例とともに行なった実施例1・2について説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0062] <実施例 1>

流動層造粒乾燥装置は、前述の図 2 に示す構成において、投入容量：12 L、流動分散板径 d：230 mm、ノズル高さ h：600 mm の仕様のエア式流動層の造粒装置を用いた。

[0063] また、糊液は下記の如く調製して、60℃以上に保温したものとした。

[0064] トウモロコシ澱粉（ β 澱粉）は、表 2 の対照例 1 の列に記した特性を有する自社製のもの（以下、単に「トウモロコシ澱粉」という。）を用いた。糊液は、室温の精製水にトウモロコシ澱粉（ β 澱粉）を投入後、90℃まで加温して目視により透明になる（均一相が形成される）まで攪拌した。

[0065] トウモロコシ澱粉 5 kg を流動層容器 13 に投入し、分散板 11 の下から 80℃のエアを、下記時間毎に各所定風量で吹き込み、分散板 11 の上部に旋回空気流を発生させ、投入澱粉の流動層を 40 min 間形成させ維持した。

[0066] 0～4 min：1.2 m³/min、5～9 min：1.4 m³/min、10～40 min：1.5 m³/min

[0067] 同時に前記の 3% 糊液を、最初の 4 分間（0～4 min）は 83 g/min、次の 5 分間（5～9 min）は 83 g/min、後の 31 分（10～40 min）までは 75 g/min、の各噴霧速度で噴霧して、流動層造粒（凝集）を行なった。

[0068] 続いて、同一風量 1.5 m³/min で流動層を形成維持しながら、100℃×31 min（41～71 min）の条件で加熱乾燥して、実施例 1 の澱粉顆粒を得た。

[0069] それらの主たる条件を表 1 に示す。得られた澱粉顆粒の水分は 7.0% であった（表 2 参照）。なお、表 1 における下段括弧内各数値は、原料 100 部に対するものである（実施例 2・比較例 1 も同じ）。

[0070] <実施例 2>

実施例 1 において、旋回式の流動層造粒乾燥器に代えて前記「WSG-30」（容量：100L）を使用して、処理量をスケールアップ（5 倍）とした。

[0071] 実施例 1 と同様にして、濃度 3% の糊液を調製した。

[0072] トウモロコシ澱粉 25 kg を流動層容器に投入し、分散板の下から 85℃エ

アを、風量 $10\text{ m}^3/\text{min}$ で吹き込み、投入澱粉の流動層を 50 min 間形成させ維持した。

[0073] 同時に 3% の糊液を、噴霧速度を $300\sim500\text{ g}/\text{min}$ の範囲で調製しながら噴霧して、流動層造粒（凝集）を行った。

[0074] 続いて、同一風量 $10\text{ m}^3/\text{min}$ で流動層を形成維持しながら、流動層のエア温度 $100^\circ\text{C}\times20\text{ min}$ の条件で加熱乾燥して、実施例 2 の澱粉顆粒を得た。

[0075] それらの主たる条件を表 1 に示す。得られた澱粉顆粒の水分は 8.4% であった（表 2 参照）。

[0076] <比較例 1>

実施例 1 において、図 3 に示す攪拌式造粒装置を用いて、表 1 に示す条件で 3% の糊様澱粉分散液を表示の投入速度となるように滴下して攪拌造粒を行なった。該造粒物を、振動流動乾燥機（「VUA-20」中央化工機株式会社製）を用いて、 $90^\circ\text{C}\times30\text{ min}$ の条件で振動流動層乾燥を行なって、比較例 1 の顆粒澱粉を得た。

[0077] これらの主たる条件を、実施例 1 と同様に、表 1 に示す。また、得られた澱粉顆粒の水分は 5.6% であった（表 2 参照）。

[0078] 上記実施例 1、比較例 1 の澱粉顆粒のうち、目開き $100\text{ }\mu\text{m}$ では通らず、 $180\text{ }\mu\text{m}$ を通過する澱粉顆粒（ $100\sim180\text{ }\mu\text{m}$ ）を篩い分級して回収して、錠剤原料とした。

[0079] こうして調製した各澱粉顆粒の特性を表 2 に示す。実施例 1 の方が α 化度が高く、わずかであるが安息角も低く流動性が良好であることが分かる。トウモロコシ澱粉より 10° 以上安息角が低くなっていることが分かる。すなわち、本発明においては、実施例 1・2 に示す如く、圧縮度 $20\sim30\%$ の範囲で、安息角（注入法） $30\sim40^\circ$ のものが得られることが確認できた。特に、実施例 1 では、 α 化澱粉より圧縮度が高いにもかかわらず、該 α 化澱粉より安息角が明らかに低く流動性に優れていることが分かる。同等の圧縮度を示す比較例 1 に比しても安息角が若干であるが低い。

[0080] これらの実施例 1・2、比較例 1 の澱粉顆粒と、トウモロコシ澱粉（対照

例 1) および自社製の α 化トウモロコシ澱粉(対照例 2)を、さらには、打錠用澱粉顆粒である市販品 A(参照例 1)および市販品 B(参照例 2)について、それぞれ 200mg ずつを圧縮成型(条件: 圧縮速度 10mm/min、圧縮力: 1000kgf)により錠剤化を行なうとともに、得られた各錠剤(直径 8mm $\times$ 厚み 3mm)について、硬度および口腔内崩壊性を計測した。

[0081] それぞれの特性も表 2 に示す。なお、市販品 A は、トウモロコシ澱粉を噴霧造粒した打錠用顆粒であり、市販品 B は、ハイアミロースコーンスターチを造粒した打錠用澱粉顆粒である。

[0082] 実施例 1 の本発明顆粒を圧縮成型して得た錠剤は、糖類等の他の補助賦形剤を添加しなくても、目標値である硬度 55N 以上、口腔内崩壊性は好ましい口腔内崩壊時間 30s 以内を余裕をもって満たす錠剤が得られた。錠剤で相反する両特性のバランスを示す有用な澱粉顆粒が得られた。顆粒の α 化度が相対的に低くても、高硬度(高強度)の錠剤が得られることが確認できた。

[0083] しかし、対照例 1 の β 澱粉を原料とした場合は、目標値の口腔内崩壊性は達成できるが硬度は得難く、対照例 2 の α 化澱粉を原料とした場合は、必要な硬度を得難いとともに口腔内崩壊性を有しない。

[0084] さらに、参照例 1 の市販品 A を原料とした場合は、目標値の硬度は得られるが、十分な口腔内崩壊性を得難く、参照例 2 の市販品 B を原料とした場合は、目標値よりはるかに高い硬度が得られるが、口腔内崩壊性に劣る。

[0085]

[表1]

	実施例1	実施例2	比較例1
原料(β 澱粉)投入量	5kg (100部)	25kg (100部)	5kg (100部)
糊液(α 澱粉)濃度	約3%	約3%	約3%
糊液噴霧(投入)時間	38min	50min	3.5min
糊液噴霧(投入)速度	75-83g/min (1.5-1.66部/min)	200-500g/min (0.8-2.0部/min)	610g/min (12.2部/min)
糊液噴霧(投入)量	2.92kg (58.4部)	15.0kg (60部)	1.83kg (36.6部)
α 澱粉添加量	87.6g (1.75部)	450g (1.8部)	54.9g (1.10部)
$\alpha / (\beta + \alpha)$	0.0172	0.0177	0.010
造粒後乾燥条件	100°C × 31min	100°C × 20min	90°C × 30min
澱粉顆粒の α 化度	5.3%	6.4%	4.3%

[0086]

[表2]

原料名	実施例1 錠剤	実施例2 錠剤	比較例1 錠剤	対照例1 錠剤	対照例2 錠剤	参照例1 錠剤	参照例2 錠剤
	実施例1 (顆粒)	実施例2 (顆粒)	比較例1 (顆粒)	トウモロコシ 澱粉	α 化トウ モロコシ澱粉	市販品A	市販品B
粒径(μ m)	100~180	*150	100~180	5~20	198 (平均)	150.0	116.5 (平均)
水分(%)	7.0	8.4	5.6	12.6	8.4	9.1	11.0
安息角(°)	34.7	34.6	35.8	48.4	39.1	35.0	37.0
α 化度(%)	5.3	6.4	4.3	3.6	96.7	7.8	—
緩み嵩密度 (g/cm ³)	0.38	0.36	0.43	0.37	0.37	0.56	0.45
固め嵩密度 (g/cm ³)	0.53	0.46	0.60	0.66	0.50	0.61	0.49
圧縮度	28.30	21.90	28.33	43.94	26.00	10.7	8.17
硬度 (N)	88.7	83.0	18.5	40.0	238.7	87.0	312.0
口内崩壊性 (s)	17	19	18	8	>3600	74	160
*55%残留粒径							

出典元: 特許庁・特許庁

出典元: 特許庁

[0087] また、本発明の崩壊性の評価として、実施例 1 を含む各種澱粉について、吸水時の膨潤率を測定した。

[0088] 吸水時の膨潤率は次のようにして測定したものである。

[0089] 室温（15～25℃）で、試料10 g をメスシリンダーに入れて、試料の体積を測定して膨潤前の体積とし、さらに水を加えて100m l とし、1 時間後の試料の体積を膨潤後の体積とする。この膨潤後の体積を膨潤前の体積で除した値を吸水時の膨潤率とすることができる。通常のトウモロコシ澱粉（対照例 1）、本願実施例の顆粒（実施例 1）、市販品 A（参照例 1）、市販品 B（参照例 2）、自社製の α 化したトウモロコシ澱粉(対照例 2)について、それぞれ吸水時の膨潤率を調べた結果を表 3 に示す。

[0090] [表3]

	対照例1	対照例2	発明例	参照例1	参照例2
試料	トウモロコシ澱粉	α 化トウモロコシ澱粉	実施例1 (顆粒)	市販品A (顆粒)	市販品B (顆粒)
膨潤前(mL)	22	23	29	19	21
膨潤後(mL)	16	88	22	22	46
膨潤率(%)	0.73	3.83	0.82	1.16	2.19

[0091] そして、表 3 の結果から、膨潤率を口腔内崩壊性の関係をまとめると図 7 に示す如くになる。自社品、市販品のトウモロコシ系添加剤では、膨潤率と口腔内崩壊時間において異なる性質をみることができる。本発明例である実施例 1 の顆粒は膨潤率において、既存の市販顆粒とは明らかに差異がある。したがって、本発明の澱粉顆粒で成型（打錠）した錠剤は、上市品の顆粒（市販品 A・B）で成型した錠剤に比して口腔内崩壊時間が格段短くなることが分かる（表 2 参照）。

符号の説明

[0092] 1 1 . . . 分散板（指向性スクリーン）

1 3 . . . 流動層容器

- 1 4 . . . 糊液配管
- 1 5 . . . 噴霧ノズル
- 1 7 . . . バッグフィルタ
- 1 9 . . . 切替弁
- 2 1 . . . 回収タンク

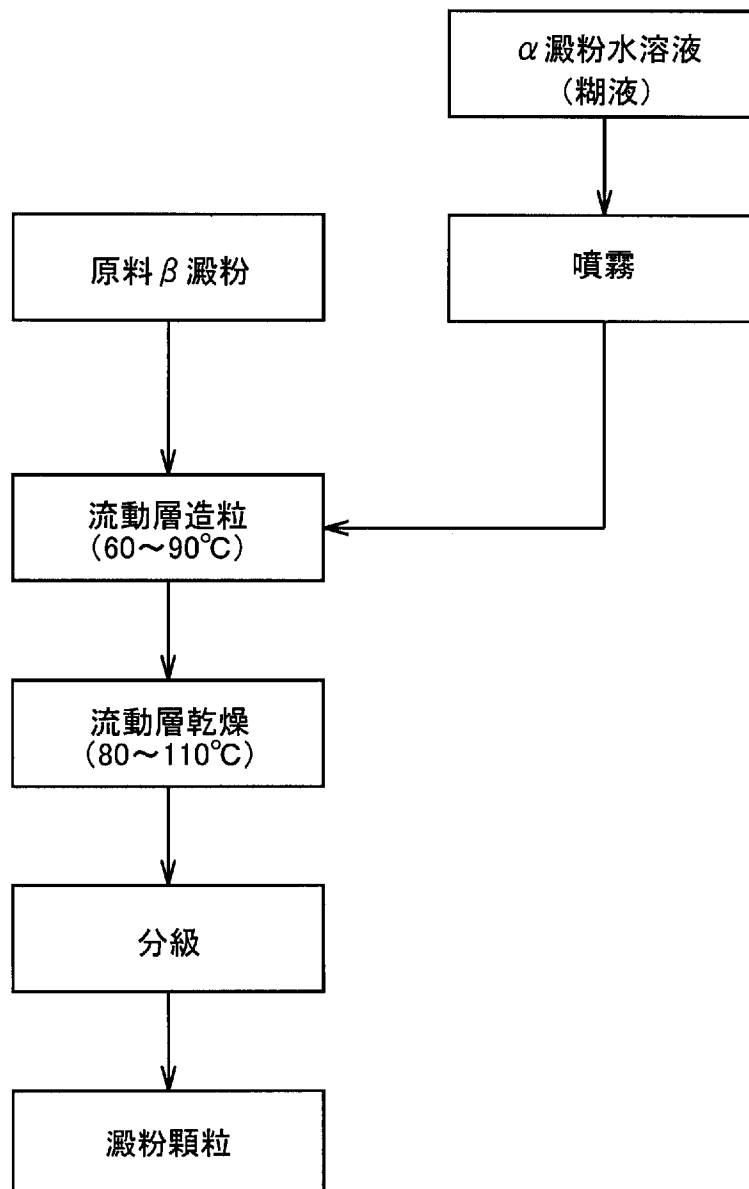
請求の範囲

- [請求項1] エア式流動層を用いて、 β 澱粉（原料澱粉）を流動化させながら、糊液を噴霧することにより、前記 β 澱粉の各粒子を前記糊液と接触させて流動層造粒後、さらに、前記 β 澱粉の糊化温度以上で流動層乾燥させることを特徴とする澱粉顆粒の製造方法。
- [請求項2] 前記糊液の濃度を1～6％とするとともに、 β 澱粉100質量部に対する分散澱粉供給速度0.2～5質量部／分として、糊液合計量が前記 β 澱粉100質量部に対して30～70質量部となるまで噴霧することを特徴とする請求項1記載の澱粉顆粒の製造方法。
- [請求項3] 前記糊液の噴霧を、前記エア式流動層のエア温度を60～90℃の範囲に設定して β 澱粉の粒子を流動層造粒後、続いて、流動化を継続して、エア温度を80～110℃（但し、前記流動層造粒における流動層エア温度より10～20℃高い。）の範囲に設定して流動層乾燥させることを特徴とする請求項2記載の澱粉顆粒の製造方法。
- [請求項4] 前記澱粉顆粒中の α 化度が、前記澱粉顆粒を賦形剤として単独使用により口腔内崩壊錠に所定の硬度および口腔内崩壊性が得られるものであることを特徴とする請求項1記載の澱粉顆粒の製造方法。
- [請求項5] 無数の β 澱粉の粒子相互が、各粒子形態を保持した状態で、 α 澱粉を結合剤として部分的に結合された粒子結合体であることを特徴とする澱粉顆粒。
- [請求項6] α 化度：1～15％を示すものであることを特徴とする請求項5記載の澱粉顆粒。
- [請求項7] 圧縮度が20～30％で、流動性が安息角（注入法）30～40°を示すものであることを特徴とする請求項6記載の澱粉顆粒。
- [請求項8] 請求項1記載の方法で製造された澱粉顆粒であることを特徴とする請求項5記載の澱粉顆粒。
- [請求項9] 請求項5～8のいずれか一記載の澱粉顆粒で、実質的に他の口腔内崩壊性付与剤および硬度付与剤の一方又は双方を含有させずに錠剤化

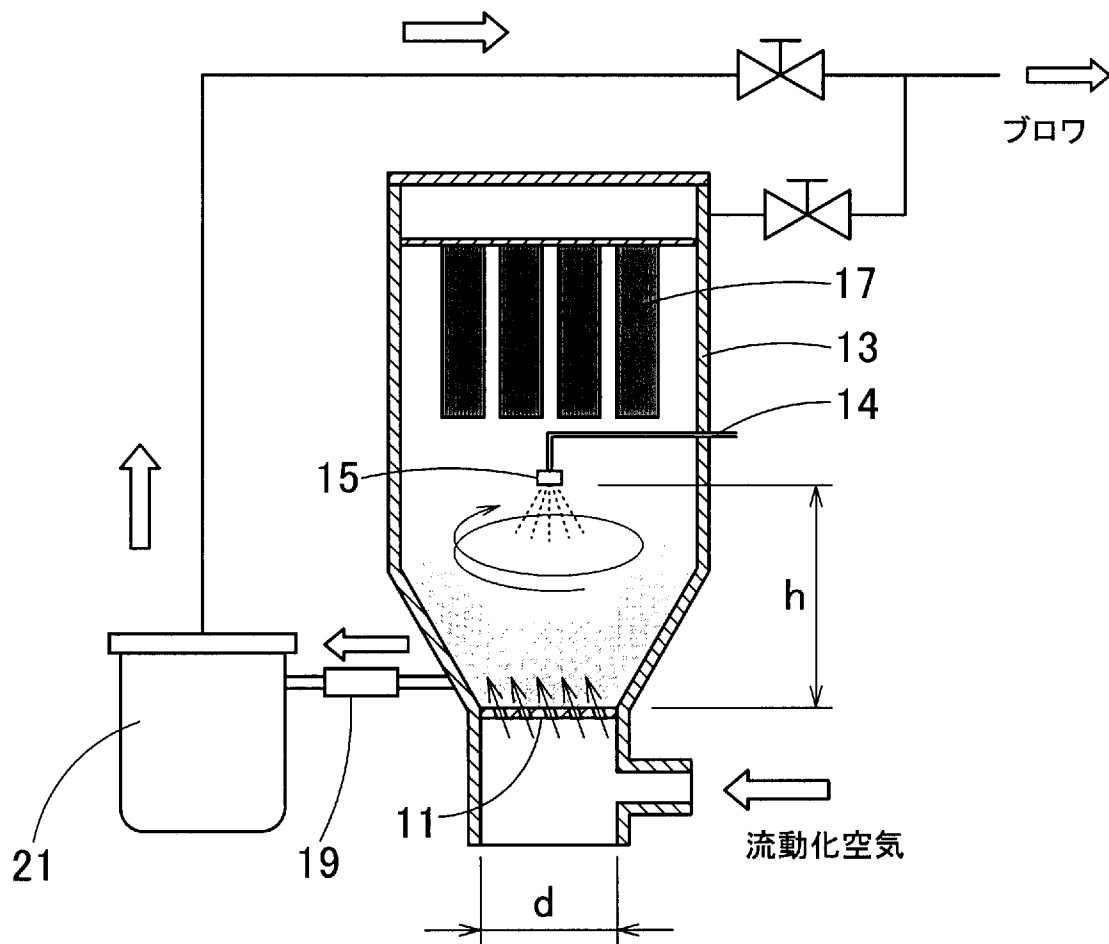
されてなることを特徴とする口腔内崩壊錠。

[請求項10] 口腔内崩壊時間：40 s 以内で、かつ、硬度：55 N以上を示すものであることを特徴とする請求項9記載の口腔内崩壊錠。

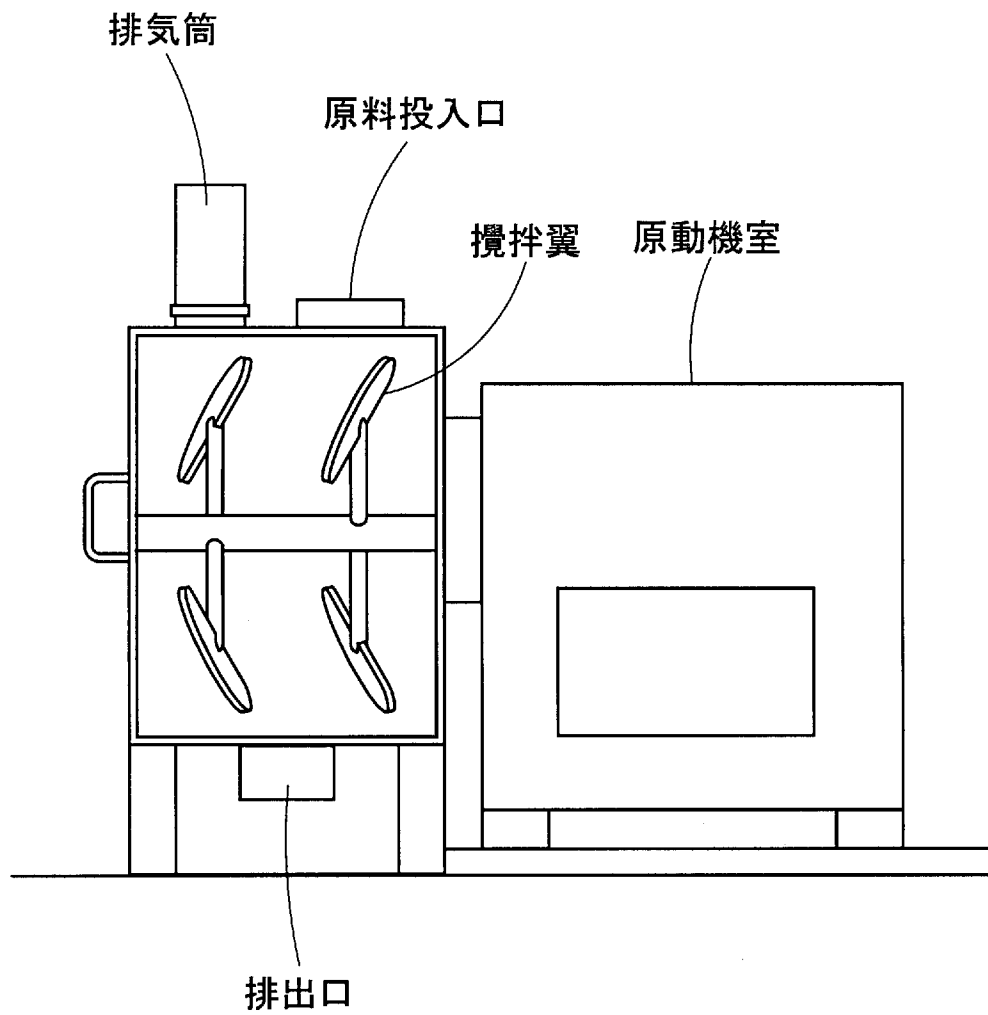
[図1]



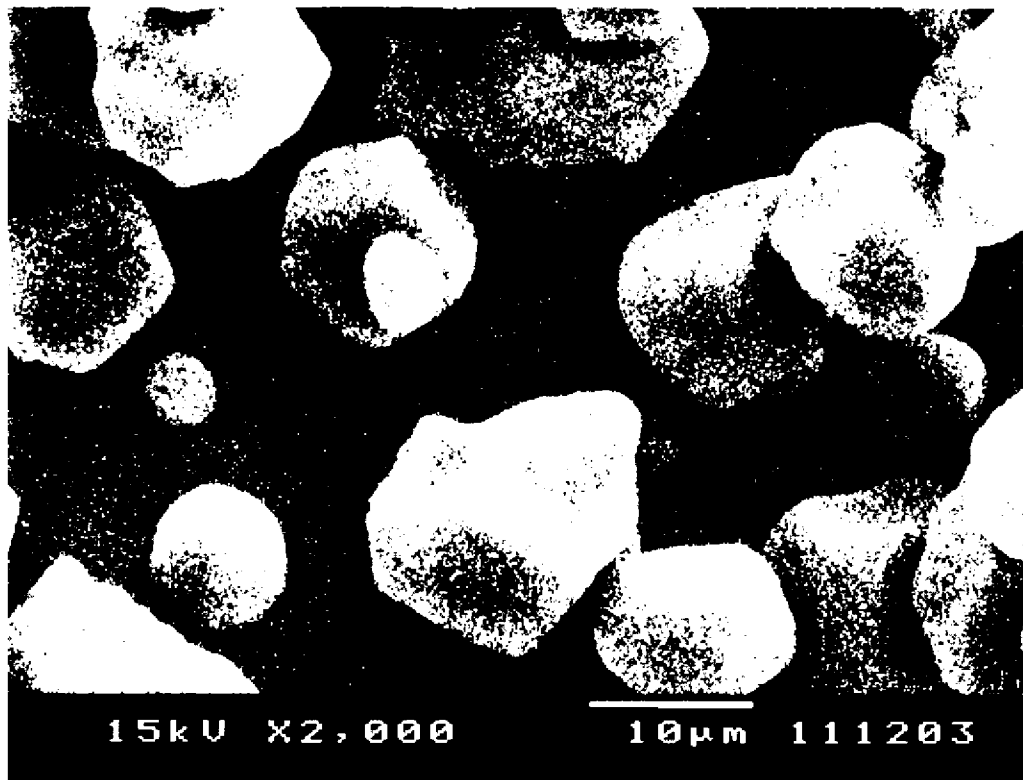
[図2]



[図3]



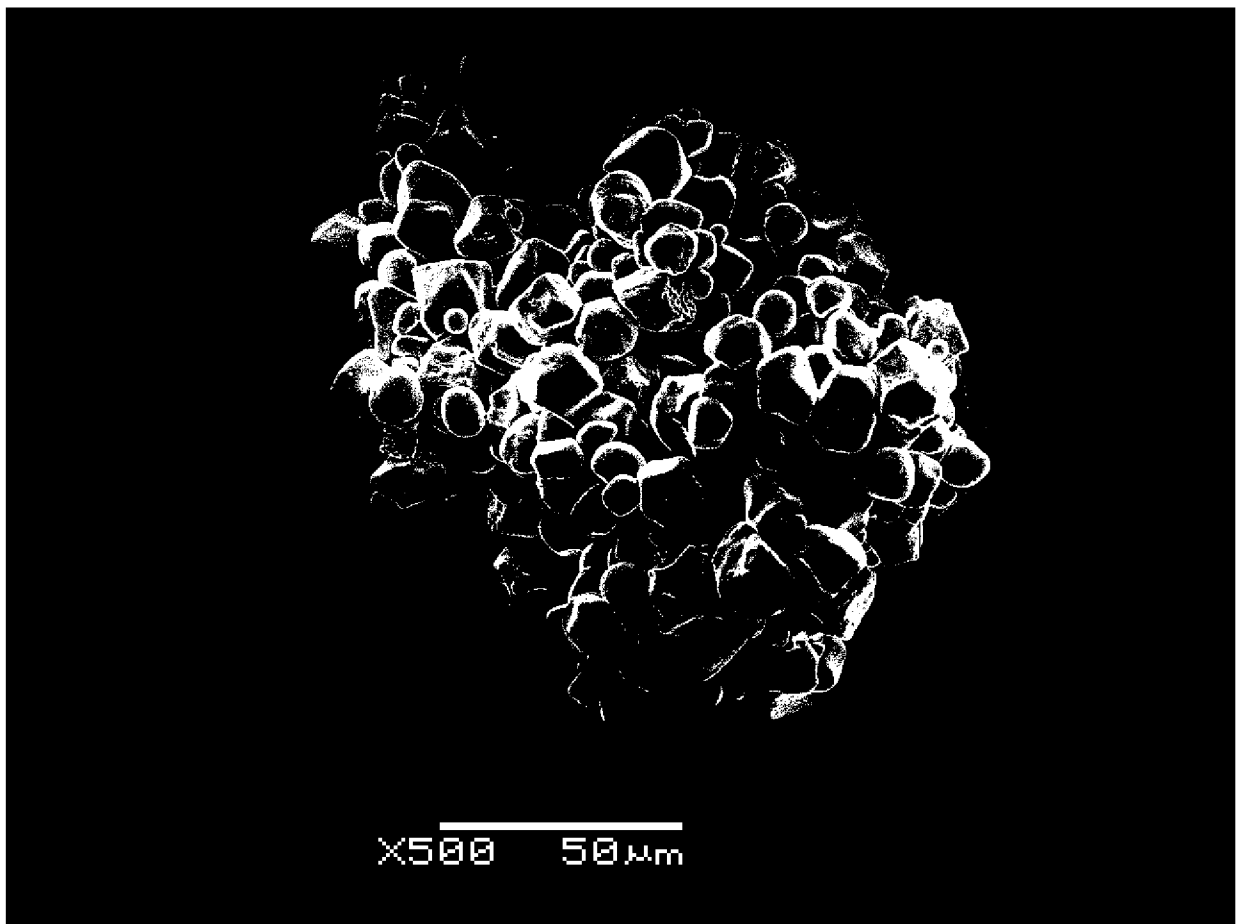
[図4]



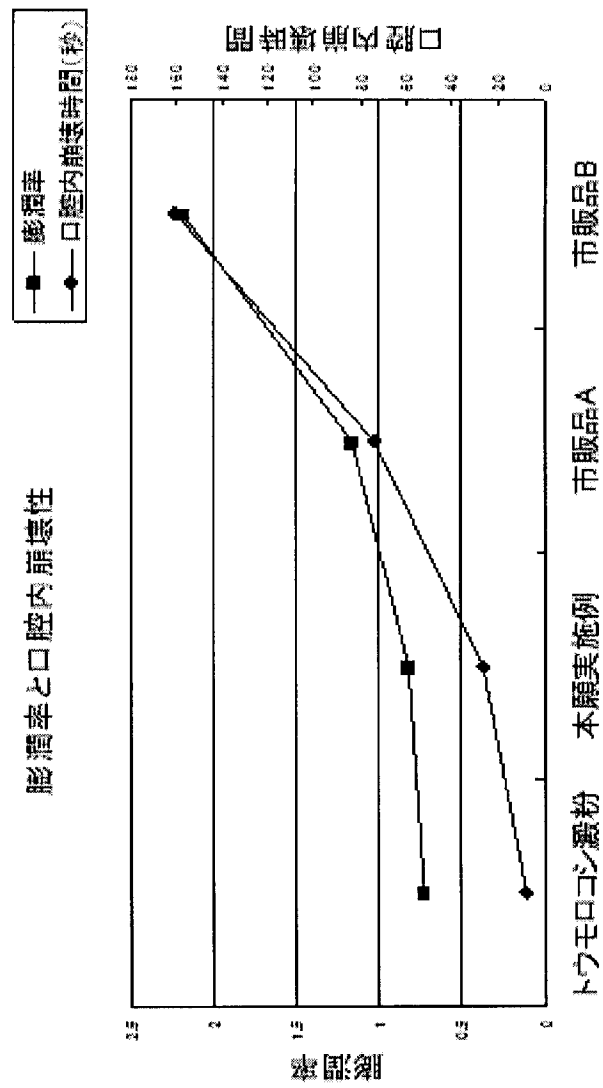
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/061900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08J3/12(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, C08B30/06(2006.01)i, C08B30/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08J3/12, A61K47/36, C08B30/06, C08B30/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 53-99340 A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 30 August 1978 (30.08.1978), claims; page 2, upper left column, line 12 to upper right column, line 3; page 2, upper right column, lines 11 to 14; page 2, lower right column, line 2 to page 3, upper left column, line 7 (Family: none)	5-10 1-4
A	JP 49-110819 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 October 1974 (22.10.1974), entire text; all drawings (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 June, 2013 (19.06.13)Date of mailing of the international search report
02 July, 2013 (02.07.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/061900

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1996/004315 A1 (NATIONAL STARCH AND CHEMICAL INVESTMENT HOLDING CORP.), 15 February 1996 (15.02.1996), entire text & WO 1995/004082 A2 & WO 1996/040794 A1 & WO 1996/040793 A1 & WO 1996/022311 A1 & WO 1996/004316 A1 & WO 1996/003892 A1 & WO 1996/003891 A1 & US 6261376 B1 & US 6231675 B1 & US 6221420 B1 & US 2001/0017133 A1 & US 6010574 A & US 5932017 A & US 5725676 A & US 5720822 A & US 5718770 A & PT 1159880 E & PT 830379 E & JP 2013-64155 A & JP 2011-116990 A & JP 2010-280895 A & JP 2010-202878 A & JP 2008-223032 A & JP 2006-336024 A & JP 11-506798 A & JP 10-506955 A & JP 9-503549 A & ES 2232551 T & ES 2211393 T & ES 2205044 T & ES 2166396 T & ES 2148728 T & EP 1159880 A2 & EP 1038882 A1 & EP 830379 A & EP 804488 A & EP 735827 A & EP 721471 A & DK 1159880 T & DK 1038882 T & DK 830379 T & DK 804488 T & DK 721471 T & DE 69633748 T & DE 69629468 T & DE 69607936 T & DE 69532146 T & DE 69523033 T & DE 69633748 D & DE 69629468 D & DE 69607936 D & DE 69532146 D & DE 69523033 D & CA 2221520 A & CA 2221510 A & CA 2211014 A & CA 2173122 A & CA 2172962 A & BR 9609095 A & BR 9606921 A & BR 9506290 A & AU 718920 B & AU 700049 B & AU 696688 B & AU 686496 B & AU 7552494 A & AU 5938598 A & AU 5861496 A & AU 5861296 A & AU 4657596 A & AU 3234095 A & AU 1728695 A & AU 1682895 A & AU 1682795 A & AT 280505 T & AT 254141 T & AT 247132 T & AT 206436 T & AT 192167 T	1-10
A	WO 2011/124656 A1 (CARGILL, INC.), 13 October 2011 (13.10.2011), entire text; all drawings & US 2013/0029026 A1 & EP 2556093 A & CA 2795858 A & CN 102933605 A	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/061900

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/103514 A1 (CARGILL, INC.), 27 August 2009 (27.08.2009), entire text & JP 2011-514919 A & US 2010/0330369 A1 & EP 2247624 A & AU 2009216971 A & CA 2715542 A & MX 2010008924 A & CN 101945895 A & RU 2010138915 A	1-10
A	WO 2009/013346 A1 (CARGILL, INC.), 29 January 2009 (29.01.2009), entire text; all drawings & JP 2010-534466 A & US 2010/0159101 A1 & EP 2173774 A & CA 2694522 A & CN 101802017 A & CN 102558370 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C08J3/12(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, C08B30/06(2006.01)i, C08B30/12(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. C08J3/12, A61K47/36, C08B30/06, C08B30/12

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 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の 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 請求項の番号
X	JP 53-99340 A (日清製粉株式会社) 1978.08.30, 特許請求の範囲, 第 2 頁左上欄第 12 行-同頁右上欄第 3 行, 第 2 頁右上欄第 11-14 行, 第 2 頁右下欄第 2 行-第 3 頁左上欄第 7 行 (ファミリーなし)	5-10
A		1-4
A	JP 49-110819 A (武田薬品工業株式会社) 1974.10.22, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-10

☒ 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 9 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 2 . 0 7 . 2 0 1 3

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）

長谷山 健

4 S

9 1 7 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 7 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の 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 請求項の番号
A	WO 1996/004315 A1 (NATIONAL STARCH AND CHEMICAL INVESTMENT HOLDING CORPORATION) 1996.02.15, 全文 & WO 1995/004082 A2 & WO 1996/040794 A1 & WO 1996/040793 A1 & WO 1996/022311 A1 & WO 1996/004316 A1 & WO 1996/003892 A1 & WO 1996/003891 A1 & US 6261376 B1 & US 6231675 B1 & US 6221420 B1 & US 2001/0017133 A1 & US 6010574 A & US 5932017 A & US 5725676 A & US 5720822 A & US 5718770 A & PT 1159880 E & PT 830379 E & JP 2013-64155 A & JP 2011-116990 A & JP 2010-280895 A & JP 2010-202878 A & JP 2008-223032 A & JP 2006-336024 A & JP 11-506798 A & JP 10-506955 A & JP 9-503549 A & ES 2232551 T & ES 2211393 T & ES 2205044 T & ES 2166396 T & ES 2148728 T & EP 1159880 A2 & EP 1038882 A1 & EP 830379 A & EP 804488 A & EP 735827 A & EP 721471 A & DK 1159880 T & DK 1038882 T & DK 830379 T & DK 804488 T & DK 721471 T & DE 69633748 T & DE 69629468 T & DE 69607936 T & DE 69532146 T & DE 69523033 T & DE 69633748 D & DE 69629468 D & DE 69607936 D & DE 69532146 D & DE 69523033 D & CA 2221520 A & CA 2221510 A & CA 2211014 A & CA 2173122 A & CA 2172962 A & BR 9609095 A & BR 9606921 A & BR 9506290 A & AU 718920 B & AU 700049 B & AU 696688 B & AU 686496 B & AU 7552494 A & AU 5938598 A & AU 5861496 A & AU 5861296 A & AU 4657596 A & AU 3234095 A & AU 1728695 A & AU 1682895 A & AU 1682795 A & AT 280505 T & AT 254141 T & AT 247132 T & AT 206436 T & AT 192167 T	1-10
A	WO 2011/124656 A1 (CARGILL, INCORPORATED) 2011.10.13, 全文, 全図 & US 2013/0029026 A1 & EP 2556093 A & CA 2795858 A & CN 102933605 A	1-10
A	WO 2009/103514 A1 (CARGILL, INCORPORATED) 2009.08.27, 全文 & JP 2011-514919 A & US 2010/0330369 A1 & EP 2247624 A & AU 2009216971 A & CA 2715542 A & MX 2010008924 A & CN 101945895 A & RU 2010138915 A	1-10
A	WO2009/013346 A1 (CARGILL, INCORPORATED) 2009.01.29, 全文, 全図 & JP 2010-534466 A & US 2010/0159101 A1 & EP 2173774 A & CA 2694522 A & CN 101802017 A & CN 102558370 A	1-10