

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5001509号  
(P5001509)

(45) 発行日 平成24年8月15日(2012.8.15)

(24) 登録日 平成24年5月25日(2012.5.25)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>CO1F</b>	<b>7/76</b>	<b>(2006.01)</b>	CO1F 7/76
A61K	33/08	(2006.01)	A61K 33/08
A61P	1/04	(2006.01)	A61P 1/04

請求項の数 10 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2002-541043 (P2002-541043)	(73) 特許権者	507229021
(86) (22) 出願日	平成13年11月7日 (2001.11.7)		ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2004-513055 (P2004-513055A)		Nycomed GmbH
(43) 公表日	平成16年4月30日 (2004.4.30)		ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク ーグルデンーシュトラーセ 2
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/012849		Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz, G ermany
(87) 国際公開番号	W02002/038500	(74) 代理人	100061815
(87) 国際公開日	平成14年5月16日 (2002.5.16)		弁理士 矢野 敏雄
審査請求日	平成16年11月1日 (2004.11.1)	(74) 代理人	100099483
審査番号	不服2009-3889 (P2009-3889/J1)		弁理士 久野 琢也
審査請求日	平成21年2月23日 (2009.2.23)	(74) 代理人	100128679
(31) 優先権主張番号	00124194.2		弁理士 星 公弘
(32) 優先日	平成12年11月8日 (2000.11.8)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マガルドレート粉末の再水和法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マガルドレート粉末の水懸濁液をアニュラーギャップピースミル中で破碎する工程を含む、マガルドレート粉末から再水和したマガルドレート製品を製造する方法。

【請求項 2】

マガルドレート粉末の再水和が、助剤の添加を必要としない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

有機または無機コロイドを添加しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

マガルドレート粉末の水懸濁液が、マガルドレート粉末を攪拌しながら水に添加することにより得られる、請求項 1 または 3 に記載の方法。 10

【請求項 5】

防腐剤を添加する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

防腐剤が硫酸銀である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

10 ~ 40% (w/w) のマガルドレート粉末を有する水懸濁液を使用することを特徴とする、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 8】

18 ~ 22% (w/w) のマガルドレート粉末を有する水懸濁液を使用することを特徴 20

とする、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

以下の工程：

a) マガルドレート粉末の水懸濁液をアニュラーギャップピーズミル中で破碎することにより、マガルドレート粉末から再水和したマガルドレート製品を製造し、かつ、  
b) 少なくとも 1 種の添加剤または好適な添加剤溶液と一緒に工程 a) で得られた再水和したマガルドレート製品を混合し、この際、添加剤が、フレーバー、凝集防止剤、増粘剤、防腐剤および甘味剤から選択される、  
を含むことを特徴とする、医薬品として使用するためのマガルドレート含有液体懸濁液の製法。

10

【請求項 10】

工程 a) において、有機または無機コロイドを添加しない、請求項 9 に記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、製薬技術に関し、マガルドレート粉末の再水和のための新規方法を記載する。

【0002】

マガルドレートは、長い間、制酸剤として使用されてきた（マガルドレートは水酸化アルミニウムマグネシウムをベースとする制酸剤の国際的な一般名である）。市販の制酸生成物はタブレットとしてまたは液体懸濁液として販売されている。タブレットは一般的にマガルドレート粉末およびマガルドレートゲルに由来する液体懸濁液から製造される。マガルドレート製品が液体懸濁液の形で販売される場合、遠方の液体懸濁液生産所へのマガルドレートゲルの運搬は困難かつ高価である。懸濁液は、タブレットを製造するのに使用される粉末からも製造できるが、この粉末を完全に再水和することは不可能であり、懸濁液はざらざらしてかなりの沈殿物を生じる。US - A - 2 9 2 3 6 6 0 に記載されるように、マガルドレートは一般的にマグネシウム塩溶液を強アルカリであるアルカリ金属アルミネート溶液へ添加することにより製造される。新たに沈澱した物質はゲルまたはコロイドの形をしている。この形を乾燥させて粉末を製造する場合、新たに沈澱したゲルを含むコロイド性状は崩壊する。粉末を水に注入しても、粉末を完全に水和物またはゲル形に戻すことはできない。この欠点を克服するために、DE 2 7 4 9 7 8 9 は、可溶性有機コロイドをマガルドレートゲルへ添加することを推奨している。その後、乾燥させることにより、再水和されたマガルドレート粉末が得られ、これは水との混合後に再度水和物へと変換される。

20

30

【0003】

本発明の課題は、マガルドレート粉末を再水和するための単純な方法、特に助剤の添加を要しない方法を提供することである。意外にも、マガルドレート粉末の水性懸濁液を機械的に処理することにより、マガルドレート粉末からマガルドレートを水和形またはゲル形で取得できることが見出された。有機または無機コロイドの添加はこの場合不必要である。マガルドレート粉末の水性懸濁液を機械的に処理した後に得られる製造物は、沈澱挙動、粒度分布および流動挙動の点で、新たに沈澱したマガルドレートゲルと同等で市販の懸濁液へと更に加工するために有利な特性を有する。このようにして得られた製造物は、難なく、市販の液体懸濁液へと加工できる。従って、新たに沈澱したマガルドレートゲルを市販の液体懸濁液へさらに加工するための加工所へ輸送する際の労働および費用が省略できる。

40

【0004】

本発明は、従って、マガルドレート粉末の水性懸濁液を機械的に処理することにより、マガルドレート粉末から再水和マガルドレート製造物を製造するための方法に関する。

【0005】

本発明で使用するマガルドレート粉末の水性懸濁液は、マガルドレート粉末を 10 ~ 40 % (w/w)、有利には 18 ~ 22 % (w/w) 含有する。このような懸濁液は例えば、マガルドレート粉末を攪拌しながら水へ添加することにより得られる。所望であれば、そ

50

の後の市販製品に対して硫酸銀等の防腐剤を添加してもよい。本発明では、様々な質を示す（例えば最初に記載するようにして製造された）市販のマガルドレート粉末を使用してよい。マガルドレート粉末の水性懸濁液は、本発明において、好適なミル中で、Ultraturaxまたは超音波より機械的に処理される。本発明に適するミルは、特にアニュラーギャップビーズミルである。アニュラーギャップビーズミルは当業者に公知である。ローターの回転速度、破碎間隙（grinding gap）の幅、ビーズの大きさおよび破碎ビーズの直径、ならびに懸濁液の流速は、破碎結果に影響を及ぼし得る。

#### 【0006】

機械的処理後に得られる再水和されたマガルドレート製造物を、市販の液体懸濁液へ更に加工することができる。この目的のために、例えば他の添加剤、例えばフレーバー（例えばフレーバーを強化し芳香を付与するためのマルトール）、凝集抑制剤、増粘剤（例えばセルロース）、防腐剤（例えば硫酸銀およびクロロヘキシジングルコネート）および甘味剤（例えばナトリウムシクラメート）を添加してもよい。本発明で得られる再水和したマガルドレート製造物が貯蔵に安定であり、長い年月の後にも凝集や会合の起こらないことが明かとなった。

#### 【0007】

##### 実施例

マガルドレート粉末から再水和製造物を製造する

以下の質を有するマガルドレート粉末を使用した：

マガルドレートR = マガルドレート粉末（USP）、マイクロ化；

マガルドレートLD = マガルドレート粉末（USP）、破碎；

マガルドレートHD = マガルドレート粉末（USP）、破碎。

#### 【0008】

マガルドレートLDおよびHDは見かけ密度が異なる。マガルドレートR、LDおよびHDは例えばReheis、Dublin、Lrelandから入手できる。

#### 【0009】

##### 分析法

1) 本発明の再水和された製造物の粘度測定

全ての測定は、TA Instrument社製のAR1000流動計で実施した。

#### 【0010】

流れ試験 585 s<sup>-1</sup>

試験時間 5分

試験温度 20

585 s<sup>-1</sup>での評価

測定システム：プレート/コーン4cm 2°

2) 本発明の再水和製造物の粒度分布の測定

方法：SYMTATHEC HELOS粒度分析

例1 マガルドレートR 約20%MS12

アニュラーギャップビーズミルCoBallMS12ミル中での機械処理

モーター 3KW；破碎間隙（grinding gap） 6.5mm；篩い目（sieve） 0.3mm、分離間隙（separation gap） 0.05mm

酸化ジルコニウムビーズ 0.8mm、ビーズ充填 60%、

周速度：13m/s

アンペア数：2A

製造物温度 挿入時：23；製造物温度 排出時：19.5～22。

#### 【0011】

マガルドレート粉末800g（マガルドレートR）を脱塩水4200gで分散させる。無水マガルドレートの濃度は約14%（w/w）である。分散液はポンプによりミルへ移行され、破碎される。

#### 【0012】

種々の流速での粘度：

【 0 0 1 3 】

【 表 1 】

7 kg/h	92 mPa.s
10 kg/h	69 mPa.s
20 kg/h	48 mPa.s

【 0 0 1 4 】

10 kg の処理量での破碎前の粒度分布

【 0 0 1 5 】

【 表 2 】

サンプル	X10	X50	X90	X98
分散液	1.78 $\mu\text{m}$	6.18 $\mu\text{m}$	13.72 $\mu\text{m}$	19.56 $\mu\text{m}$
10 kg/h	1.52 $\mu\text{m}$	3.71 $\mu\text{m}$	8.49 $\mu\text{m}$	13.39 $\mu\text{m}$

【 0 0 1 6 】

例 2

マгалドレートHD約20%MS12

アニュラーギャップビーズミルCoBallMS12ミル中での機械処理

モーター 3KW；破碎間隙 6.5mm；篩い目 0.3mm、分離間隙 0.05mm

ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8mm～1.0mm、ビーズ充填 60%、

周速度：13m/s

アンペア数：2A

製造物温度 挿入時：23；製造物温度 排出時：25、

処理量：12kg/h。

【 0 0 1 7 】

マгалドレート粉末HD890gを脱塩水3120gで分散させる。無水マгалドレートの濃度は約19%(w/w)である。分散液はポンプによりミルへ移行され、破碎される。

【 0 0 1 8 】

粘度：159mPa·s、

破碎前の粒子：x50 = 19.32 x 98 = 85.25、

破碎後：x50 = 3.41 x 98 = 16.44。

【 0 0 1 9 】

例 3

マгалドレートLD約20%MS12

アニュラーギャップビーズミルCoBallMS12ミル中での機械処理

モーター 3KW；破碎間隙 6.5mm；篩い目 0.3mm、分離間隙 0.05mm

ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8mm～1.0mm、ビーズ充填 60%、

周速度：13m/s

アンペア数：2A

製造物温度 挿入時：23；製造物温度 排出時：25、

処理量：12kg/h。

【 0 0 2 0 】

マгалドレート粉末LD890gを脱塩水3120gで分散させる。無水マгалドレートの濃度は約19%(w/w)である。分散液はポンプによりミルへ移行され、破碎される

10

20

30

40

50

。

## 【0021】

粘度：195 mPa・s、

破碎前の粒子： $x50 = 19.32 \times 98 = 85.25$ 、破碎後： $x50 = 2.95 \times 98 = 17.25$ 。

## 【0022】

例4

マгалドレートR約20%MS32

アニユラーギャップビーズミルCoBallMS32ミル中での機械処理

モーター 30KW；破碎間隙 7mm；篩い目 0.2mm、分離間隙 0.1mm

ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8mm～1.0mm、

ビーズ充填70%で処理量78kg/h、

ビーズ充填60%で処理量105kg/h、

周速度：13m/s

アンペア数：22A

製造物温度 挿入時：24.8；製造物温度 排出時：20.8。

## 【0023】

マгалドレート粉末R23.9kgを脱塩水76.1kgで分散させる。無水マгалドレートの濃度は約20%(w/w)である。硫酸銀1.65gを添加して粗製ゲルを防腐する。分散液はポンプによりミルへ移行され、破碎される。

## 【0024】

粒度分布

## 【0025】

## 【表3】

処理量	X10	X50	X90	X98
78 kg/h	1.34 μm	3.12 μm	6.51 μm	9.42 μm
105 kg/h	1.43 μm	3.31 μm	6.77 μm	9.72 μm

## 【0026】

処理量105kg/h(ビーズ充填60%/処理量105kg)で得られる製造物の粘度 = 118 mPa・s。

## 【0027】

例5

マгалドレートR/マгалドレートLD2：1 約20%MS32

アニユラーギャップビーズミルCoBallMS32ミル中での機械処理

モーター 22KW；破碎間隙 7mm；篩い目 0.2mm、分離間隙 0.1mm

ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8mm～1.0mm、

ビーズ充填60%；処理量は表を参照のこと、

周速度：12.6m/s

アンペア数：25A

製造物温度 挿入時：21；製造物温度 排出時：20。

## 【0028】

マгалドレート粉末R24kgおよびマгалドレート粉末LD12kgを脱塩水114kgで分散させる。無水マгалドレートの濃度は約20%(w/w)である。硫酸銀2.175gを添加して粗製ゲルを防腐する。分散液はポンプ(NL15A)によりミルへ移行され、破碎される。

## 【0029】

## 【表4】

10

20

30

40

50

サンプル	粘度 mPa.s	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X100 (μm)
未破碎		2.1	5.6	21.2	51.5
130 kg/h	129	1.4	3.4	7.3	18
180 kg/h	105	1.5	3.5	7.6	21.5
120 kg/h	97	1.5	3.5	7.8	21.5
200 kg/h	66	1.6	3.6	8.5	25.5

10

## 【 0 0 3 0 】

例 6

マガルドレートR / マガルドレートLD 1 : 1 約 20% MS32  
 アニュラーギャップビーズミルCoBallMS32ミル中での機械処理  
 モーター 22KW ; 破碎間隙 7mm ; 篩い目 0.2mm、分離間隙 0.1mm  
 ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8mm ~ 1.0mm、  
 ビーズ充填 60% ; 処理量 240kg/h、  
 周速度 : 12.6m/s  
 アンペア数 : 25A  
 製造物温度 挿入時 : 21 ; 製造物温度 排出時 : 22、  
 供給圧力 : 0bar。

20

## 【 0 0 3 1 】

マガルドレート粉末R 36kg およびマガルドレート粉末LD 36kg を脱塩水 228kg  
 g で分散させる。無水マガルドレートの濃度は約 20% (w/w) である。硫酸銀 5.4  
 6g を添加して粗製ゲルを防腐する。分散液はポンプ (NL 15A) によりミルへ移行  
 され、破碎される。

## 【 0 0 3 2 】

【表 5】

処理量	X10	X50	X90	X100
240 kg/h	1.5 μm	4.1 μm	10.5 μm	30.5 μm

30

## 【 0 0 3 3 】

粘度 : 83mPa·s。

## 【 0 0 3 4 】

例 7

マガルドレートR / マガルドレートLD 1 : 1 約 20% MS50  
 アニュラーギャップビーズミルCoBallMS50ミル中での機械処理  
 モーター 45KW ; 破碎間隙 7mm ; 篩い目 0.3mm、分離間隙 0.3mm  
 ビーズ : ガラス 0.75mm ~ 1.0mm、  
 ビーズ充填 : 表参照、処理量 : 表参照  
 周速度 : 12.8m/s  
 アンペア数 : 平均 30A  
 製造物温度 挿入時 : 約 21 ; 製造物温度 排出時 : 平均 20。

40

## 【 0 0 3 5 】

マガルドレート粉末R 70kg およびマガルドレート粉末LD 70kg を脱塩水 460kg  
 g で分散させる。分散液はポンプ (NL 30A) によりミルへ移行され、破碎される。無  
 水マガルドレートの濃度は約 20% (w/W) である。

50

【 0 0 3 6 】

【表 6】

サンプル	ビーズ 充填	処理量 (kg/h)	粘度 MPa.s	粒子 (Nm) X10/X50/X90/X100
1	55%	600	73	1.5/4.2/12.3/43.5
½(15分稼働)	55%	600	66	1.5/4.1/11.8/36.5
2	60%	600	27	1.7/7.0/27.4/61.5
3	45%	600	32	1.7/4.9/12.2/30.5
4	50%	640	53	1.6/4.4/10.7/25.5
5	50%	528	64	1.6/4.2/10.2/25.5
6	55%	440	122	1.4/3.7/9.1/25.5
7	55%	650	73	1.5/4.1/10.8/30.5
8	55%	500	107	1.5/3.8/9.1/21.5
9(停止後)	55%	500	93	1.5/4.0/10.6/36.5
市販品			67	2.2/5.0/10.0/36.5

10

20

【 0 0 3 7 】

例 8

マガルドレートR 約 30%MS32

アニュラーギャップビーズミルCoBallMS32ミル中での機械処理

モーター 22KW; 破碎間隙 7mm; 篩い目 0.2mm、分離間隙 0.1mm

ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8mm~1.0mm、

ビーズ充填 60%; 処理量は表を参照のこと、

周速度: 12.6m/s

アンペア数: 25A

製造物温度 挿入時: 21; 製造物温度 排出時: 25。

30

【 0 0 3 8 】

マガルドレート粉末R54.4kgを脱塩水100kgで分散させる。無水マガルドレートの濃度は約30%である。硫酸銀4.19gを添加して粗製ゲルを防腐する。分散液はポンプ(NL15A)によりミルへ移行され、破碎される。

【 0 0 3 9 】

【表 7】

サンプル	粘度 MPa.s	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X100 (μm)
未破碎		2	5	11	37
250 kg/h	337	1.6	3.7	8.1	26
325 kg/h	246	1.6	3.8	8.2	26

40

【 0 0 4 0 】

例 9

マガルドレートR/マガルドレートLD2:1約30%MS32

アニュラーギャップビーズミルCoBallMS32ミル中での機械処理

50

モーター 22 kW ; 破碎間隙 7 mm ; 篩い目 0.2 mm、分離間隙 0.1 mm  
 ケイ酸ジルコニウムビーズ 0.8 mm ~ 1.0 mm、  
 ビーズ充填 60 % ; 処理量は表を参照のこと、  
 周速度 : 12.6 m / s  
 アンペア数 : 25 A  
 製造物温度 挿入時 : 21 ; 製造物温度 排出時 : 24 。

【0041】

マガルドレート粉末 R 33 kg およびマガルドレート粉末 LD 16 kg を脱塩水 90 kg で分散させる。無水マガルドレートの濃度は約 30 % ( w / w ) である。硫酸銀 3.76 g を添加して粗製ゲルを防腐する。分散液はポンプ ( NL 15 A ) によりミルへ移行され、破碎される。

10

【0042】

【表 8】

サンプル	粘度 MPa.s	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X100 (μm)
460 kg/h	265	1.62	3.78	8.66	30.5
350 kg/h	359	1.60	3.71	8.36	30.6

20

---

フロントページの続き

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ユリアーネ ブリュッゲマン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アイヒホルンシュトラッセ 6 6

(72)発明者 ハインリヒ トレッサー

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ ツア ブライテ 7

合議体

審判長 豊永 茂弘

審判官 中澤 登

審判官 小川 慶子

(56)参考文献 特開昭61-118321(JP,A)

特開平11-021485(JP,A)

特開平07-070142(JP,A)

特開平06-340533(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C01F 1/00-17/00

A61K31/33-33/44

A61P 1/00-43/00