

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-238622

(P2004-238622A)

(43) 公開日 平成16年8月26日(2004.8.26)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C08B 30/12</b>	C08B 30/12	4C076
<b>A61K 9/20</b>	A61K 9/20	4C090

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L 外国語出願 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2004-23233 (P2004-23233)</p> <p>(22) 出願日 平成16年1月30日 (2004.1.30)</p> <p>(31) 優先権主張番号 10/354714</p> <p>(32) 優先日 平成15年1月30日 (2003.1.30)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 590000824 ナショナル スターチ アンド ケミカル インベストメント ホールディング コ ーポレーション アメリカ合衆国, デラウェア 19720 , ニューキャッスル, ユニケマ ブールバ ード 1000</p> <p>(74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤</p> <p>(74) 代理人 100077517 弁理士 石田 敬</p> <p>(74) 代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次</p> <p>(74) 代理人 100108110 弁理士 日野 あけみ</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 変更された結晶構造を有する急速膨張性澱粉

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】低い添加レベルにおいて有効でありかつ水および生理学的流体中で等しく有効な性質を有する、澱粉を基剤とする錠剤崩壊剤の提供。

【解決手段】澱粉は、冷水中の低い溶解度、高い膨潤力および水の添加時に急速に消失する不安定な複屈折により特徴づけられる。好ましい澱粉を物理的に処理して、天然流体の複屈折の一部分を除去・破壊することを特徴とする。

【選択図】 図3

図3



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

澱粉を含んでなる澱粉を基剤とする錠剤崩壊剤組成物であって、前記澱粉は2%より少ない冷水可溶性物質、少なくとも2の膨潤比、0.8より大きい塩膨潤比、50における水の添加により消失する複屈折およびそれが由来する天然澱粉の平均粒度以下の平均粒度を有することを特徴とする澱粉性錠剤崩壊剤組成物。

## 【請求項2】

85において2%より少ない熱水可溶性物質、少なくとも2の膨潤比、0.8より大きい塩膨潤比、50における水の添加により消失する複屈折およびそれが由来する天然澱粉の平均粒度以下の平均粒度を有することを特徴とする澱粉。

10

## 【請求項3】

2%より少ない冷水可溶性物質、少なくとも2の膨潤比、0.8より大きい塩膨潤比、50における水の添加により消失する複屈折、およびそれが由来する天然澱粉の平均粒度以下の平均粒度を有することを特徴とする、障害され、化学的に変性された澱粉。

## 【請求項4】

請求項1～3に記載の澱粉を含んでなる錠剤。

## 【請求項5】

崩壊剤が請求項1～3に記載の澱粉から本質的に成る、崩壊剤を含んでなる錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

本発明は、水または生理学的溶液で水和して急速な、不可逆的膨潤を行うことができる澱粉に関する。本発明の澱粉誘導体は、水和前に粒体構造中に少なくとも多少の結晶性が残留し、しかも水を添加したとき、室温において膨潤することができることにおいて独特である。さらに、これらの澱粉は、水溶液のイオン強度に無関係に、同一の相対的程度に膨潤する。これは種々の塩濃度、例えば、生理学的溶液における水和度の予測において重要である。

## 【背景技術】

## 【0002】

本発明は、錠剤に使用される澱粉を基剤とする超崩壊剤に関する。崩壊剤は急速に膨潤し、錠剤構造物に力を加えて崩壊させることによって仕事を実行し、一般に全錠剤質量の乾燥基準で約5～10%において使用される。超崩壊剤は同一メカニズムで働くが、いっそう有効であり、典型的には約1%以下の量で使用される。

30

## 【0003】

完全にアルファ化され、錠剤崩壊剤に使用されてきている障害された澱粉は、米国特許第4,369,308号(Trubiano)明細書(特許文献1)に記載されている。これらの澱粉はすぐれた崩壊性を提供するが、かなり高いレベルで使用され、そして比較的の高いレベルの可溶性物質に関連する問題を有する。膨潤の間に、粒子が粘着性または可溶性となる場合、粒子は活性物質(例えば、医薬物質)の放出を妨害するであろう。膨潤が非常にわずかな粒子は、錠剤を破壊し、その内容物を放出するために十分な力を提供しないであろう。

40

## 【0004】

錠剤崩壊剤として使用するためのカルボキシメチル澱粉(CMS、および他の高度に帯電した澱粉誘導体; McKee他に対して発行された米国特許第3,034,911号明細書(特許文献2)に記載されている)は、きわめてすぐれた膨潤力を有するので、有効である。これらのアルファ化された、高度に帯電した澱粉、例えば、CMSの膨潤は、塩濃度に対して高度に感受性であり、塩溶液中で膨潤を減少させる傾向がある。理想的には、崩壊剤はすべての種類の媒質、主として水および生理学的流体(例えば、胃酸)中で同様な膨潤能力を提供すべきである。さらに、これらの物質は可溶性物質を高いレベルで有し、これらの可溶性物質は崩壊剤として機能する崩壊剤の能力を妨害する。

## 【0005】

50

米国特許第6,143,423号 (Michaud他に対して発行された) 明細書 (特許文献3) によれば、非膨潤性複屈折性粒体と部分的に膨潤性の非複屈折性粒体との組み合わせは、すぐれた結合性質に加えて崩壊を提供する。もとの大きさの少なくとも50%の膨潤した粒体は、上記参考文献に記載されている非複屈折性澱粉を示す。天然の複屈折性粒体は崩壊力をほとんど、あるいはまったく提供しないので、開示された混合物の有効性は減少する。

【0006】

残留殻薄層構造を有する非複屈折性粒体は、米国特許第4,447,601号明細書 (特許文献4) および米国特許第4,383,111号 (Takeo他に対して発行された) 明細書 (特許文献5) に記載されており、ここですべての結晶性は喪失されており、そして生ずる澱粉は非晶質である。低い溶解度 (約10%より低い) は崩壊剤の有効性にとって重要であると、Takeoは述べている。この参考文献に開示されている澱粉は化学的または物理的に変性されないもので、それらの効能は天然澱粉中の冷水可溶性物質の量により制限される。これは、化学的または物理的関与なしに典型的にはより高いレベルの冷水可溶性成分を示す、帯電した澱粉、例えば、ジャガイモ (根の澱粉) にとって特に重要である。

10

【0007】

【特許文献1】米国特許第4,369,308号明細書

【特許文献2】米国特許第3,034,911号明細書

【特許文献3】米国特許第6,143,423号明細書

【特許文献4】米国特許第4,447,601号明細書

【特許文献5】米国特許第4,383,111号明細書

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

こうして、低い使用レベルで機能し、すべての種類の水性系において急速な錠剤崩壊を提供する、安全な、天然の有効な錠剤崩壊剤が現在の市場においてなお必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、水に対して暴露したとき強力に膨潤すると同時に可溶性とならない、直接圧縮を包含する、錠剤において使用するための澱粉を基剤とする崩壊剤に関する。これを達成するために、澱粉を物理的に処理して天然粒体の複屈折の一部分を除去/破壊しなくてはならないことを我々は発見した。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本明細書において使用するとき、用語「澱粉」は植物源から得られたすべての粒状澱粉および細粉を包含することを意図する。典型的な澱粉および細粉源は、穀物、塊茎、根、豆類および果実である。天然源は下記のを包含するが、これらに限定されない：トウモロコシ、エンドウマメ、ジャガイモ、サツマイモ、バナナ、オオムギ、コムギ、イネ、サゴヤシ、アマランサス、カラスムギ、タピオカ、アロールト、カンナ、モロコシ、およびそれらのワキシーまたは高アミロース変種。本明細書において使用するとき、用語「ワキシー」は少なくとも約95質量%のアミロペクチンを含む澱粉または細粉を包含することを意図し、そして用語「高アミロース」は少なくとも約40質量%のアミロースを含む澱粉または細粉を包含することを意図する。任意の澱粉は本発明の実施において有用であることができるが、好ましい基剤澱粉はトウモロコシ、ジャガイモ、タピオカ、イネ、サゴヤシおよびコムギに由来するものであり、ジャガイモは最も適当である。

40

【0011】

本発明の澱粉に好ましい1つの態様は、澱粉をこの分野において知られている方法により阻害することである。結晶性の一部分を除去/破壊する処理工程が剪断 (例えば、ジェットクック (jet cooking) または噴霧乾燥) を含む場合、澱粉を処理前に阻害することが必要である。いくつかの低剪断プロセス、例えば、溶媒プロセス (後述する) において、

50

阻害はオプションであり、そして完全に不必要であることさえある。

【0012】

典型的な阻害試薬は下記のを包含するが、これらに限定されない：三メタリン酸ナトリウム (STMP)、エピクロロヒドリン、オキシ塩化リン、グリオキサールおよび上記化学物質のポリマーのバージョン。また、熱処理、熱/湿潤処理および物理的処理を包含するが、これらに限定されない非化学的阻害の他の種類は本発明における使用に許容される。阻害を生成する熱/湿潤処理の例は、米国特許第3,578,497号 (Hjermstad) および米国特許第5,725,676号 (Chui他) に記載されている。本発明において使用するために最も適当な阻害剤は、エピクロロヒドリン、オキシ塩化リンおよびSTMPである。

【0013】

阻害レベルは、最終生成物における水和 (膨潤) の量をコントロールするために高剪断プロセスにおいて重要である。典型的な処理レベルは、澱粉の質量に基づいて0.5%以下、最も適当には0.001~0.1%であるように選択される。

【0014】

各適用のために選択する最適な阻害は、全配合物中の活性成分との相互作用の可能性を考慮する。阻害の種類およびレベルは、物理的プロセスの特質およびパラメーター (後述する) に大きく依存し、そして各適用必要条件を満足するために広い範囲の選択を実施者に提供する。

【0015】

澱粉の阻害が物理的プロセスのために必要である状況において、本発明に最適な澱粉も化学的に変性されるであろう。

【0016】

阻害を必要としない澱粉において、化学的誘導体化は完全にオプションである。変性はエーテル化またはエステル化であることができ、阻害工程前に、間に、または後に達成することができる。好ましい変性はエチレンオキシドまたはプロピレンオキシド、最も適当にはプロピレンオキシドを使用するエーテル化である。これらの種類の変性された澱粉、およびそれらを製造する方法は下記の文献に記載されている：“Starch : Chemistry and Technology”、R. L. Whistler他編、Chapter X、1984。

【0017】

当業者は認識するように、反応順序は結合の特質および変性条件に依存するであろう。例えば、エーテル化に必要な高いpHは阻害のあるものを除去するので、エーテル化後に、エステル化剤を使用する阻害を達成することが好ましい。

【0018】

いったん澱粉は阻害および変性されると、最終生成物の結晶性を変更し、こうして澱粉を冷水中で膨潤性とすると同時に非常に低い溶解度をなお維持するために、処理工程を必要とする。冷水 (50 より低い) を添加すると、結晶性 (または複屈折) は消失するので、我々は変更された結晶性 (または複屈折) を不安定であるという。

【0019】

天然澱粉粒体を偏光下に顕微鏡で観察すると、結晶構造による光の屈折により引き起こされる独特のパターン (マルタ十字架、偏光十字として知られている複屈折) を示す。天然澱粉粒中の結晶は粒状構造と一緒に保持する作用をする。約50 より低い水の存在は、複屈折または粒状構造に対して影響を及ぼさない。粒体を水の存在下に粒体の糊化温度以上に加熱するとき、複屈折は水和の間に不可逆的に破壊され、そして澱粉分子は高度に可溶性となる。

【0020】

本発明の澱粉は、変更された結晶性により特徴づけられる。また、この変性された結晶性は、乾燥状態で複屈折を提供する。偏光下に乾燥状態において顕微鏡で観察すると、偏光十字は多少不規則であり、天然粒体と異なるが、なお非常に明確であることが示される。本発明の粒体に冷水 (50 より低い) を添加すると、急速な水和および複屈折の喪失が生ずる。変更された結晶状態はここで喪失されるので、澱粉分子を可溶化しないで強力な

10

20

30

40

50

膨潤により水和が達成される。乾燥状態で複屈折をもたない澱粉は既に膨潤し始めており、そして崩壊力が減少しているであろう。

【0021】

結晶性の変更に必要な処理工程は多数の条件下に水性または非水性媒質中で達成できるが、乾燥固体粉末を与えなくてはならない。典型的には、処理は、天然粒体の結晶性の部分的減少を促進する時間、温度および圧力の条件下に、粒状澱粉と水との混合物を加熱することを含む。もちろん、当業者は認識するように、化合物、例えば、溶媒、糖および塩を使用して上記パラメータを操作して所望の変換を達成することができる。

【0022】

本発明の澱粉を製造する1つの好ましい方法は、制限された量の水を存在させた（低剪断プロセスの）溶媒系の使用である。この系に典型的な溶媒はC-1~C-4の単純なアルコールであろう。これらの物質の普通の例は、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールである。このプロセスは水/アルコール混合物中に澱粉（これは天然、変性された、阻害されたまたは変性および阻害された澱粉であることができる）を懸濁させ、沸点付近に加熱することを含む。冷却すると、澱粉は濾過および空気乾燥により回収することができる。少量の適当な塩基性物質を添加すると、このプロセスは促進される。典型的には、1%以下のアルカリ土類金属またはアルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）が溶媒プロセスにおいて利用されるであろう。

【0023】

本発明の不安定な結晶構造を含有する澱粉を製造する別法において、前述の溶媒系の代わりに水性塩溶液を利用する。適当な塩の例は下記のものを含むが、これらに限定されない：塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、硫酸ナトリウムおよびその他。

【0024】

本発明の好ましい態様において、噴霧乾燥を利用して粒体の結晶性を多少除去すると同時に生成物を乾燥する。噴霧乾燥を使用して処理をいっそうコントロール可能とするとき、粒状澱粉を阻害することが好ましい。一般に、この種の噴霧乾燥は、水性阻害澱粉スラリーを水蒸気と非常にコントロールされた時間の間接触させることを含む。どれだけの結晶性を除去するかを正確にコントロールできる、種々のチャンバー設計を有する特別の2つの流体ノズルにおいて、この接触を達成することができる。この技術の完全な概観については、下記の文献を参照のこと：米国特許第4,600,472号（Pitchon他）明細書、米国特許第4,610,760号（Kirkpatrick他）明細書および米国特許第5,149,799号（Rubens）明細書。さらに、噴霧乾燥をジェットクックと結合させて、粒体結晶性を部分的に除去する別の方法を提供することができる。ジェットクックおよび噴霧乾燥を結合するプロセスは、米国特許第5,188,674号（Kasica他）明細書に詳述されている。

【0025】

また、噴霧乾燥をいっそう伝統的な意味において利用して、結晶性を多少除去するように前もって処理された生成物を単純に乾燥することができる。前述の溶媒プロセスのようなプロセス、または結晶性を多少除去する他のプロセスは別個の工程において達成可能であり、そして噴霧乾燥またはこの分野において知られている他の乾燥プロセスを利用して乾燥粉末を回収することができる。

【0026】

錠剤崩壊剤として有用な本発明の生成物について、多数の他の基準が必要である。第1は冷水中の低い溶解度である。このパラメータは、粒子が水中で膨潤するとき粘着性となるかどうかを示すインジケータとして使用できる。高度に可溶性の、粘着性物質は錠剤の容易な崩壊を可能としない。本明細書において使用するとき、「低い溶解度」は25における脱イオン（DI）水中に溶解した全澱粉の約5%より低く、いっそう適当には約2%より低いとして定義される。

【0027】

熱水（85）を利用する適用、例えば、洗濯洗剤について、適当な澱粉は85の脱イ

10

20

30

40

50

オン水中に2%より少ない溶解した澱粉の溶解度を有するであろう。

【0028】

澱粉の他の利点は、水または水性塩溶液を添加すると、もとの大きさから急速に膨潤する澱粉の能力である。錠剤を破裂させ、崩壊させる原因となるのは、澱粉粒子のこの膨潤である。超崩壊剤（1%以下の量で使用される）として有効であるためには、これらの生成物は水の添加時に少なくとも約200%膨潤しなくてはならないことが発見された。換言すると、本発明の澱粉は少なくとも2.0の膨潤比（水和容積/乾燥容積）をもたなくてはならない。

【0029】

さらに、本発明において使用するために適当な澱粉を基剤とする崩壊剤は、それらが由来する天然澱粉と同一であるか、あるいはそれより小さい大きさおよび形状を有することを特徴とする。好ましくは、平均粒度は本発明の崩壊剤が由来する天然粒体以下である。より小さい大きさは、錠剤全体を通じて崩壊剤粒子のいっそう均一な分布を提供すると考えられる。したがって、有効な錠剤崩壊に必要な適切かつ均一な膨張力は、1%以下の使用レベルにおいて得られる。

【0030】

本発明のなお他の態様は、これらの澱粉を基剤とする崩壊剤が水および生理学的流体の両方の中でほぼ同一程度に膨潤することである。この適用の目的に対して、生理学的流体は0.1 NのNaCl溶液として定義される。生理学的流体中の澱粉の膨潤有効性を測定するために、塩膨潤比は0.1 N NaCl中の澱粉の膨潤体積を脱イオン水中の同一澱粉の膨潤体積で割った値として定義される。本発明の澱粉性崩壊剤について適当な比は、約0.8以上として定義される。

【0031】

多数の適用において澱粉性崩壊剤について重要であると考えられる他の性質は、崩壊時間（水と接触して錠剤が崩壊する時間）である。すべての適用が急速な崩壊を必要とするわけではないが、典型的には約300秒より短い、最も適当には100秒より短い崩壊時間が必要である。

【0032】

この用途の崩壊剤は、直接圧縮、乾式圧縮、または湿式造粒により製造された任意の錠剤に適当である。湿式造粒において、水は不安定な複屈折を水和しないように制限された量（例えば、溶媒系）で存在する。このような適当な錠剤の例は下記のものであることができるが、これらに限定されない：医薬、ビタミン、サプリメント、漢方薬、洗浄剤、皿洗浄器用洗浄剤、農業および食品型物質、例えば、固形ブイヨンおよび糖菓。

【0033】

下記の態様を参照して本発明をいっそう詳細に例示するが、これらの態様は本発明の精神および範囲を制限することを意味しない。

1. 澱粉を含んでなる澱粉を基剤とする錠剤崩壊剤組成物であって、前記澱粉は2%より少ない冷水可溶性物質、少なくとも2の膨潤比、0.8より大きい塩膨潤比、50における水の添加により消失する複屈折、およびそれが由来する天然澱粉の平均粒度以下の平均粒度を有することを特徴とする澱粉を基剤とする錠剤崩壊剤組成物。

2. 澱粉がトウモロコシ、ジャガイモ、タピオカ、サゴヤシ、コムギおよびイネから成る群から選択される、態様1の組成物。

3. 澱粉がプロピレンオキシドまたはエチレンオキシドで変性されている、態様2の組成物。

【0034】

4. 澱粉が阻害されている、態様2の組成物。

5. 澱粉が三メタリン酸ナトリウム、オキシ塩化リンおよびエピクロロヒドリンから成る群から選択される試薬で阻害されている、態様4の組成物。

6. 阻害が熱/湿気処理により得られる、態様4の組成物。

7. 澱粉がプロピレンオキシドで変性され、そしてオキシ塩化リンで阻害されている、

態様4の組成物。

8. 態様1の澱粉を含んでなる錠剤。
9. 澱粉が変性されている、態様8の錠剤。
10. 澱粉が変性され、阻害されている、態様8の錠剤。

【0035】

11. 澱粉の結晶性が噴霧乾燥により変更されている、態様10の錠剤。
12. 澱粉濃度が1%以下である、態様10の錠剤。
13. 85 において2%より少ない熱水可溶性物質、少なくとも2の膨潤比、0.8より大きい塩膨潤比、50 における水の添加により消失する複屈折およびそれが由来する天然澱粉の平均粒径以下の平均粒径を有することを特徴とする澱粉。

10

14. 態様13の澱粉を含んでなる錠剤。
15. 崩壊剤が態様1の澱粉から本質的に成る、崩壊剤を含んでなる錠剤。
16. 崩壊剤が態様7の澱粉から本質的に成る、崩壊剤を含んでなる錠剤。
17. 2%より少ない冷水可溶性物質、少なくとも2の膨潤比、0.8より大きい塩膨潤比、50 における水の添加により消失する複屈折およびそれが調製された天然澱粉以下の平均粒度を有することを特徴とする、阻害され、化学的に変性された澱粉。

【0036】

下記の実施例を参照して本発明をさらに例証する。本発明の精神および範囲は、これらの実施例に限定されるものと解釈すべきでない。当業者は、本発明を実施するために入手可能な澱粉の種類、架橋剤および処理条件における広い寛容度を認識するであろう。

20

【実施例】

【0037】

本明細書において使用するすべての百分率は、特記しない限り、質量/質量基準である。実施例全体を通じて、下記の試験手順を使用した。すべての実施例について、対照はカルボキシメチル澱粉（また、EXPLOTAB(商標)として知られているナトリウム澱粉グリコレート）であった。

【0038】

分析手順：

膨潤容積は、沈降容積試験（SVT）を使用して評価した。試料を1%の固形分で75 mlの溶媒和媒質、脱イオン（DI）水または0.1 N NaCl中に添加し、メスシリンダー中で激しく混合した。粉末をシリンダー壁から適当な溶媒和媒質ですすぎ除去して、最終容積を100 mlとした。24時間後、沈降容積（ml/g）を測定した。

30

【0039】

溶解度は、質量測定法および脱イオン水中に懸濁した被験澱粉の2%分散液を使用して測定した。低温試験のために、溶液を25 において調製し、そして高温試験のために、溶液を85 において調製した。試料を濾過または遠心して不溶性物質を除去した。上澄みを既知量の予備乾燥した砂と混合し、炉中で105 において一定質量に乾燥した。この最終質量 - 初期乾燥砂質量が可溶性物質の全質量を意味する。

【0040】

粒体の完全性および複屈折は、それぞれ顕微鏡検査および偏光顕微鏡検査を使用して評価した。試料を脱イオン水または鉱油中に1%の固形分に懸濁した。約0.05 mlを顕微鏡スライド上に置いた。鉱油中の評価は無水形態の粉末を評価して、複屈折および粒体構造を検出する働きをした。試料を水の中に入れ、顕微鏡下に偏光を使用して、複屈折が喪失したかどうかおよびどれだけ膨潤（水和）が起こったかを決定した。

40

【0041】

図1は、偏光下に見た油中の40倍の倍率で典型的なジャガイモ澱粉を示す。輝いた粒体本体に対する暗い線は、複屈折と呼ぶものである。図2は、典型的な糊化澱粉試料がどのように見えるかを示し、粒体構造は加熱調理または変性により破壊/損傷されている。典型的には、図2における構造は先行技術の澱粉崩壊剤について見られる。図3は、本発明の澱粉の変更された結晶性を示す。複屈折のわずかに異なる強度およびパターンは、不安

50

定な結晶構造を有する澱粉を例示する。本発明の澱粉に水を添加すると、図2に示すものと区別できる物質が得られる。

#### 【0042】

##### 錠剤組成物

充填剤としてリン酸二カルシウム、粒体外結合剤としてUNI - PURE (商標) LD澱粉 (National and Chemical Company、ニュージャージー州ブリッジウォーター) および滑剤としてステアリン酸マグネシウムを使用して、すべての錠剤を調製した。充填剤を澱粉試料と混合し、粒体外結合剤および試料を20分間混合し、次いで滑剤を添加し、試料をさらに30秒間混合した。最初に、超崩壊剤を全配合物の4%または1%において、前述したように、評価した。

10

#### 【0043】

##### 錠剤化

単一ステーション錠剤プレス、MTCM - 1型 (Globe Pharm, Inc.) 上で13.7 MPaの圧縮圧力において、500 mgの粉末を使用して、すべての錠剤を調製した。錠剤プレスに直径1.27 cmの押抜ダイを装備した。錠剤破砕強度をDr. Scheuniger Pharmatron 6D型錠剤テスターで測定した。

#### 【0044】

##### 崩壊時間

37 において崩壊装置 (Erweka ZT1型) を最大時間3600秒間使用して、脱イオン水中で錠剤を試験した。完全な錠剤崩壊を達成するために必要な時間を測定した。

20

#### 【0045】

##### 実施例1

##### ジャガイモをベースとする超崩壊剤の製造

##### ジャガイモ澱粉の化学的変性

ジャガイモ澱粉を25%硫酸ナトリウム溶液中に添加して、40% (w/w) のスラリーを形成した。スラリーの温度を40 に加温し、pHを11~11.5に調節し、そして化学的変性試薬、2、4、6または8%のプロピレンオキシドを添加した。反応を40 において18時間実施した。次いで澱粉を3 N HClでpH 5.5~6.0に中和し、濾過し、洗浄し、そして空気乾燥により回収した。

#### 【0046】

##### ジャガイモ澱粉の化学的阻害

前述のジャガイモ澱粉を0.003%塩化ナトリウム溶液中に添加して、40% (w/w) のスラリーを形成した。このスラリーのpHを11~11.5に調節し、そして適当な量の阻害試薬、0.085、0.093、0.1または0.24%のオキシ塩化リンを添加した。反応を室温において30分間実施し、次いでpHを3 N HClで中性に調節した。澱粉を濾過し、洗浄し、そして空気乾燥により回収した。置換および阻害の結果を下記表1および2に示し、そして実施例3aに記載する手順を使用して噴霧乾燥により実験試料を調製した。

30

#### 【0047】

【表 1】

表1-ジャガイモ澱粉崩壊剤に対する架橋および置換の効果 (1%の崩壊剤レベル)

処理	阻害	崩壊時間 (秒)	膨潤容積 H <sub>2</sub> O (ml/g)	溶解度 25°C (%)	溶解度 85°C (%)
対照		105 ± 23	33	13	>20
4%プロピレン オキシド	0.093% POCl <sub>3</sub>	92 ± 4	9	<2	—
6%プロピレン オキシド	0.085% POCl <sub>3</sub>	95 ± 5	10	<1	<2
6%プロピレン オキシド	0.24% POCl <sub>3</sub>	74 ± 3	8	<1	—

10

【0048】

【表 2】

20

表2-ジャガイモ澱粉崩壊剤に対する置換の効果

(1%の崩壊剤レベル)

処理	阻害	崩壊時間 (秒)	膨潤容積 脱イオン水 (ml/g)	膨潤容積 0.1N NaCl (ml/g)	溶解度 25°C (%)
対照		105 ± 23	33	16	13
8%プロピレン オキシド	0.1% POCl <sub>3</sub>	79 ± 4	13	11	<2
6%プロピレン オキシド	0.1% POCl <sub>3</sub>	90 ± 3	10	9	
4%プロピレン オキシド	0.1% POCl <sub>3</sub>	84 ± 4	10	8	
2%プロピレン オキシド	0.1% POCl <sub>3</sub>	86 ± 3	8	8	
3%無水酢酸	0.1% POCl <sub>3</sub>	283 ± 21	9	9	<2

30

40

【0049】

実施例 2

アルコールプロセスを使用する不安定性複屈折澱粉粒体の製造

100 gの前述のジャガイモ澱粉を200 mlの水性メタノール (70/30アルコール/水) 溶液中に懸濁させ、水蒸気浴中の加熱により沸騰させた。生成物を30分間沸騰させ、次いで室温まで放冷させた。澱粉を濾過により回収し、次いで空気乾燥させた。

【0050】

実施例 3 a

50

### 噴霧乾燥による不安定性複屈折澱粉の製造、1工程プロセス

2つの流体ノズルを有するニロ・スプレー・ドライヤー (Niro Spray Dryer) を使用して、噴霧乾燥を実施した。実施例1において製造した澱粉を水中で20~30% (w/w) の固形分にスラリー化し、ノズルの中に20.6~24.0 MPaの供給圧力で直接導入した。ノズルにおいて、スラリーは水蒸気と0.8~1.2 MPaで接触するようになった。ノズルにおけるスラリー固形分、ポンプ送入速度、ノズルの長さ、水蒸気圧力および背圧を操作して、必要な程度の澱粉アルファ化を達成すると同時に粒体完全性および部分的複屈折を維持した。結果を下記表3および4に示す。

【0051】

実施例3b

### 組み合わせたジェットクックおよび噴霧乾燥による不安定性複屈折澱粉の製造

米国特許第5,131,953号に記載されているように、組み合わせたジェットクックおよび噴霧乾燥を実施した。このプロセスは20~30%澱粉固形分(上記実施例1から得られた)および低い水蒸気圧において実施した。条件は高い固形分および低い剪断環境を発生させて、部分的澱粉加熱調理および不安定性/残留複屈折を達成するように設計した。澱粉スラリーを80~85の加熱調理温度に暴露した。料理チャンパーに対する水蒸気圧および噴霧乾燥器に対するライン圧力を0.7 MPaに維持した。

【0052】

【表3】

表3—ジャガイモ澱粉崩壊剤—処理の種類の効果

(1%の崩壊剤レベル)

処理/阻害	処理工程	崩壊時間 (秒)	膨潤 DI水 (mg/l)	膨潤 0.1 N NaCl (mg/l)	溶解度 25°C (%)
対照		105 ± 23	33	16	13
なし/なし (天然ジャガイモ)	ドラム乾燥	1367 ± 11	85	測定せず	14
8%プロピレン オキシド/0.1%POCl <sub>3</sub>	噴霧乾燥 <sup>2</sup>	79 ± 4	13	11	<0.5
8%プロピレン オキシド/0.1%POCl <sub>3</sub>	ジェットクック/ 噴霧乾燥 <sup>3</sup>	93 ± 10	11	9	<0.5

<sup>2</sup> = 実施例3aに記載する方法により製造した。

<sup>3</sup> = 実施例3bに記載する方法により製造した。

【0053】

10

20

30

40

【表 4】

表4ー崩壊時間に対する処理条件の効果

(1%の崩壊剤レベル)

処理/阻害	処理	処理の変数 ノズルの構成	崩壊時間 (秒)	膨潤 DI H <sub>2</sub> O (ml/g)	溶解度 25°C (%)
対照		なし	105 ± 23	33	13
4%プロピレン オキシド/0.093% POCl <sub>3</sub>	噴霧乾燥 <sup>2</sup>	3/16口径、 2スパーサー	92 ± 4	9	<2
		3/8口径、 スパーサーなし	300 ± 15	4	<0.5
8%プロピレン オキシド/0.1% POCl <sub>3</sub>	噴霧乾燥 <sup>2</sup>	2 mm/1流体 ノズル	79 ± 4	13	<2
		120SS/2流体 ノズル	160 ± 5	6	<0.5
8%プロピレン オキシド/0.1% POCl <sub>3</sub>	噴霧乾燥と ジェットク ックとの組み 合わせ <sup>3</sup>	水蒸気弁7.5% 背圧0.9 MPa、 水蒸気ライン 0.6 MPa	93 ± 10	11	<0.5
		水蒸気弁25% 背圧1.1 MPa、 水蒸気ライン 1.0 MPa	248 ± 13	14	<0.5

<sup>2</sup> = 実施例3aに記載する方法により製造した。<sup>3</sup> = 実施例3bに記載する方法により製造した。

## 【0054】

## 実施例 3 c

## 熱的阻害および引き続き噴霧乾燥による不安定性複屈折澱粉の製造

NOVATION(商標) 1600澱粉 (熱的に阻害されたジャガイモ澱粉、National and Chemical Company、ニュージャージー州ブリッジウォーター) の試料を水中に20~30% (w/w) の固形分でスラリー化し、ノズルの中に20.6~24.0 MPaの供給圧力で直接導入する。ノズルにおいて、スラリーは水蒸気と0.6~0.8 MPaで接触するようになる。ノズルにおけるスラリー固形分、ポンプ送入速度、ノズルの長さ、水蒸気圧力および背圧を操作して、必要な程度の澱粉アルファ化を達成すると同時に粒体完全性および部分的複屈折を維持する。

## 【0055】

## 実施例 3 d

## 噴霧乾燥による不安定性複屈折澱粉の製造、2工程プロセス

2500 gの澱粉を7500 gの水に添加し、均一になるまで混合することによって、澱粉スラリーを調製する。次いでスラリーを糊化温度以下の温度に加熱し、2~30分間保持する。次いでスラリーを冷却して糊化を停止させ、次いで20.6~24.0 MPaで供給される単一の流体ノズルを有するニロ (Niro) 噴霧乾燥器の中にポンプで送入した。チャンバー温度を75~125 に保持して、残留結晶構造を破壊しないで生成物を乾燥させる。

## 【0056】

## 実施例 4

フラッシュ乾燥による不安定性複屈折澱粉の製造

2500 gの澱粉を7500 gの水に添加し、均一になるまで混合することによって、澱粉スラリーを調製する。次いでスラリーを糊化温度以下の温度に加熱し、2～30分間保持する。次いでスラリーを冷却して糊化を停止させ、次いでフラッシュ乾燥により水を除去した。

## 【0057】

## 実施例 5

塩溶液中の不安定性複屈折澱粉の製造

合計40 gの硫酸ナトリウムを200 mlの水中に溶解する。この溶液に、100 gのジャガイモ澱粉を均一になるまで混合する。次いでスラリーを80℃の水浴中で20分間加熱した。次いでスラリーを室温に冷却し、濾過する。澱粉ケーキを70/30エタノール/水混合物で洗浄して残留塩を除去する。澱粉を10%より少ない湿分まで乾燥する。

## 【0058】

## 実施例 6

粒度の測定

2つの方法を使用して粒度の評価を実施した：篩分けおよび光学顕微鏡検査。篩分け法において、USメッシュ番号120、170および400の篩を使用した。100 gの各粉末を上部篩上に置き、30分間軽くたたいた。各篩上に保持された質量および皿の質量を測定した。さらに、試料を顕微鏡下に非水性媒質中で評価し、そして粒度を直接測定した。下記表5に、結果を示す。

## 【0059】

## 【表5】

表5—変性および噴霧乾燥前後のジャガイモ澱粉の粒度

処理/阻害	処理	粒度 ( $\mu\text{m}$ )	分布 (%)
なし/なし (天然ジャガイモ)	なし	124~88	0.07
		87~37	41.4
		<37	55.9
4%プロピレン オキシド/0.085% $\text{POCl}_3$	なし	124~88	7.9
		87~37	31.2
		<37	51.3
4%プロピレン オキシド/0.085% $\text{POCl}_3$	噴霧乾燥 <sup>2</sup>	124~88	0.03
		87~37	13.1
		<37	86.6

<sup>2</sup> = 実施例3aに記載する方法により製造した。

## 【0060】

上記実験からの結果は、阻害および処理して天然結晶性的一部分を除去した澱粉の実用性および融通性を示す。高度に効率よい澱粉を基剤とする錠剤崩壊剤の製造における澱粉の種類、阻害の種類およびレベルおよび処理条件は、この出願が実施者に提供するものである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0061】

10

20

30

40

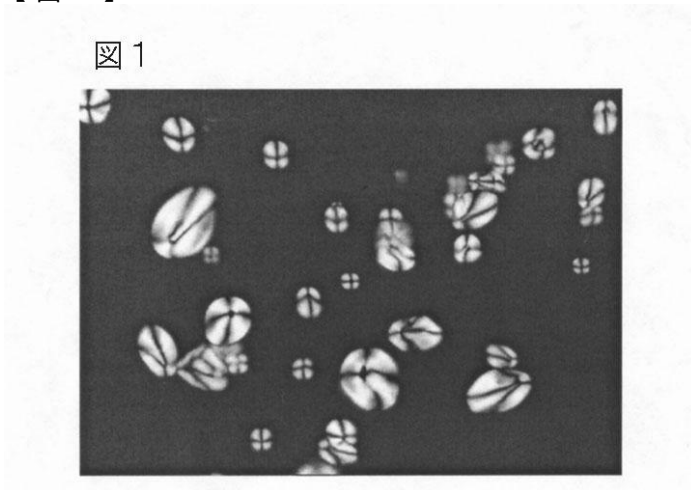
50

【図1】無水条件下に天然ジャガイモ澱粉の結晶構造（複屈折）を偏光下に40倍に拡大して示す図面である。

【図2】無水条件および偏光下にアルファ化された（すなわち、加熱調理された）ジャガイモ澱粉の構造（複屈折の欠如）を40倍に拡大して示す図面である。この構造は先行技術の澱粉について典型的であろう。

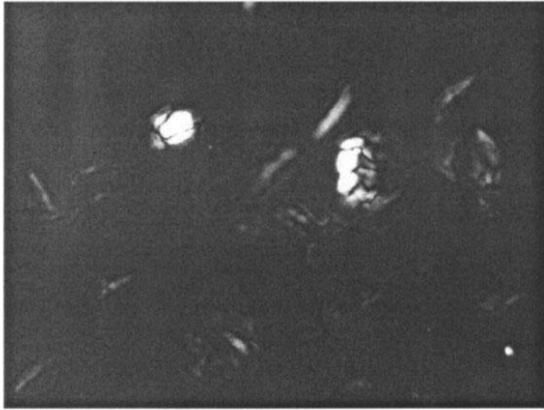
【図3】無水条件および偏光下に本発明の澱粉に典型的な変更された結晶構造（わずかに異なる複屈折）を40倍に拡大して示す図面である。

【図1】



【 図 2 】

図 2



【 図 3 】

図 3



---

フロントページの続き

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 モニカ ケー・オコニュースカ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 08540, プリンストン, モシャー ロード 59

(72)発明者 ジェイムズ ジェイ・カシカ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 08809, ホワイトハウス ステーション, ウィザースプ  
ーン ストリート 24

(72)発明者 エリック エム・ウィーザー

アメリカ合衆国, ニュージャージー 08873, サマーセット, ラトン ウェイ 254

Fターム(参考) 4C076 AA36 DD26A DD41C EE38H FF06 GG14

4C090 AA02 AA09 BA13 CA32 CA33 DA23

【外国語明細書】

2004238622000001.pdf