

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5248060号  
(P5248060)

(45) 発行日 平成25年7月31日(2013.7.31)

(24) 登録日 平成25年4月19日(2013.4.19)

(51) Int.Cl.		F 1
<b>A 6 1 K</b> 47/26	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26
<b>A 6 1 K</b> 9/28	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/28

請求項の数 3 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2007-212743 (P2007-212743)	(73) 特許権者	000163006 興和株式会社
(22) 出願日	平成19年8月17日(2007.8.17)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(65) 公開番号	特開2009-46407 (P2009-46407A)	(74) 代理人	100100549 弁理士 川口 嘉之
(43) 公開日	平成21年3月5日(2009.3.5)	(74) 代理人	100089244 弁理士 遠山 勉
審査請求日	平成22年4月19日(2010.4.19)	(72) 発明者	下川 達張 静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内
		審査官	山村 祥子
		(56) 参考文献	特表2003-514848 (JP, A)
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シリコンを配合した糖衣製剤およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

グラニュー糖、精製白糖、白糖、ブドウ糖及びトレハロースからなる群より選択される糖、シリコン及び溶剤を含む糖衣液であって、シリコンの濃度が、糖衣液中の全固形分に対して0.01~12重量%である糖衣液。

【請求項2】

薬物を含む芯材、並びに該芯材を被覆する糖衣層を有する糖衣製剤であって、該糖衣層の少なくとも一つが、請求項1に記載の糖衣液を使用して形成されたものである糖衣製剤。

【請求項3】

請求項1に記載の糖衣液の噴霧工程、及び乾燥工程を同時に行うことを特徴とする、糖衣製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖衣製剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

糖衣製剤は、酸素、水、臭い成分の透過を防ぐ機能に優れ、素錠に配合される成分の安定化に適した製剤である。糖衣製剤は、一般的には、[1]糖衣液の噴霧、[2]蒸らし、[3]乾燥を数回繰り返すことにより製造される(例えば、特許文献1)。このうち[

10

20

2]の蒸らしは、糖衣製剤の側面部を完全に埋め、噴霧した糖衣液を素錠上に均一に広げるための工程であり、通常高い粘度を有する糖衣液を用いる場合には、不可欠な工程である。一方、このような工程を含む糖衣製剤の製造方法は、非常に長い作業時間を要することや、素錠に対して多量の糖衣液を要するため製剤の小型化が困難となるなどの不利な面がある。

上記の不利な面を克服する製造方法としては、フィルムコーティング錠の製造のように、コーティング液を噴霧しながら乾燥を行ってコーティング層を形成する方法（以下、連続コーティング法ともいう。）により糖衣層を形成する方法が検討されている。連続コーティング法では、噴霧した糖衣液を速やかに均一に、素錠等の芯材上に広げなければならぬため、糖衣液を希釈して粘度を低くすることが求められる。そこで、例えば、糖とタルクを懸濁した糖衣液を用いて薄層糖衣層を形成する技術等が報告されている（特許文献2）。しかしながら、このような薄層糖衣層は、従来品に比べて強度が劣るといった問題があった。また、薄層糖衣層の強度を改善する方法として、例えばフィルムコーティング錠と糖衣層の間に中間層を設ける技術等も報告されている（特許文献3）。しかしながらこのような方法は、糖衣層と異なる組成を有するコーティング液の調製、噴霧を含むため十分に簡便なものとは言い難かった。また、通常結合剤として用いられるアラビアゴムやゼラチンの代わりに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースやヒドロキシプロピルセルロースを使用して、糖衣液の粘度を低下させる技術も報告されている（特許文献4）。しかしながらこの方法によって得られた糖衣層は、緻密性が十分ではなく、糖衣製剤の特徴である酸素バリア性、耐吸湿性、防臭性に劣るといった問題があった。

このように、糖衣製剤の製造方法や糖衣液については、作業性及び製剤特性の改善の両面から種々の検討が行われているものの、両者を共に改善する技術は未だ開発されていない。

一方、シリコーンは、打錠の際の賦形剤として使用されることが知られている（特許文献5）。また、シリコーンは消泡剤として使用されることが知られている（特許文献6）。

#### 【0003】

【特許文献1】特開平06-292511号公報

【特許文献2】特開昭56-87518号公報

【特許文献3】特開2004-155656号公報

【特許文献4】特開昭49-133515号公報

【特許文献5】特開2002-87963号公報

【特許文献6】特開平07-163806号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

本発明は、作業性に優れ、かつ製剤特性も優れた糖衣製剤を提供することを課題とする。具体的には、糖衣液の噴霧工程、及び乾燥工程を同時に行う連続コーティング法で製造可能であり、かつ耐吸湿性、硬度、崩壊性に優れた糖衣製剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

本発明者らは、連続コーティング法に好適な糖衣液の組成について、種々の検討を行った。そして、糖を含む溶剤に、シリコーンを特定の割合で配合した糖衣液が、連続コーティング法に適した物性を有していること、このような組成を有する糖衣液を用いた連続コーティング法により形成された糖衣層を有する糖衣製剤は、耐吸湿性、硬度、崩壊性に優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明を詳述すると以下の通りである。

<1>糖、シリコーン及び溶剤を含む糖衣液であって、シリコーンの濃度が、糖衣液中の全固形分に対して0.01~12重量%である糖衣液。

10

20

30

40

50

< 2 > 薬物を含む芯材、並びに該芯材を被覆する糖衣層を有する糖衣製剤であって、該糖衣層の少なくとも一つが、< 1 > 記載の糖衣液を使用して形成されたものである糖衣製剤。

< 3 > < 1 > に記載の糖衣液の噴霧工程、及び乾燥工程を同時に行うことを特徴とする、糖衣製剤の製造方法。

【発明の効果】

【0006】

本発明の糖衣液を用いれば、糖衣液の噴霧工程、及び乾燥工程を同時に行う連続コーティング法により糖衣製剤の製造を行うことが可能である。すなわち、煩雑な工程を必要とせず短時間で、耐吸湿性、硬度、崩壊性に優れた糖衣製剤を製造することができる。さらに好ましくは、酸素バリア性、防臭性に優れた糖衣製剤を製造することができる。また、本発明の製造方法は、薄い糖衣層を形成することが可能であることから、糖衣液の使用量の削減、製剤の小型化に大いに寄与する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明の糖衣液は、糖、シリコン、及び溶剤を含む。

本発明で用いる糖は、通常糖衣製剤の糖衣層の形成に用いられる糖であれば特に制限なく用いることができ、例えば、グラニュー糖、精製白糖、白糖、ブドウ糖、トレハロースなどが挙げられる。この中でも、グラニュー糖、精製白糖、白糖を好ましく用いることができる。

20

本発明の糖衣液において、糖の配合量は特に制限されないが、通常、糖衣液中の全固分の重量に対して10～99.99重量%、好ましくは10～95重量%、より好ましくは10～90重量%、さらに好ましくは15～80重量%とするのがよい。

【0008】

シリコンとは、シロキサン結合の繰り返し単位に有機置換基の付いた合成高分子の総称で、オルガノポリシロキサンとも呼ばれる。

本発明において用いるシリコンは、医薬の成分として安全なものであれば、特に制限されない。例えば、ジメチルポリシロキサン、又はジメチルポリシロキサンのメチル基の一部を、他の置換基、例えばフェニル基、アルキル基、アラルキル基、エポキシ基、カルボキシル基、アミノ基、アシル基、イミノ基、フッ素若しくは水素などに置換した変性ジメチルポリシロキサンなどを用いることができる。

30

また、シリコンの形態はオイル、ペースト、エマルジョン、樹脂等のいずれでもよい。

また、シリコンの分子量は、好ましくは100～100000000、さらに好ましくは200～50000000、特に好ましくは500～10000000である。

また、シリコンの25における粘度は、好ましくは1～100000mPa・s、さらに好ましくは5～80000mPa・s、特に好ましくは10～60000mPa・sである。

【0009】

これらのシリコンは、常法により製造することができる。

40

また、シリコンは、市販品を用いてもよい。例えばシリコンオイルやシリコン樹脂として市販されているジメチルポリシロキサンの他、シリコン及び二酸化ケイ素の混合物として市販されているもの、シリコン、界面活性剤及び水を含むエマルジョンとして市販されているもの、シリコン消泡剤として市販されているもの、その他変性ジメチルポリシロキサンとして市販されているもの等を使用することができる。

市販品としては、例えばジメチルポリシロキサン（信越化学工業）、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物（信越化学工業）、シリコン油（信越化学工業）、シリコン樹脂エマルジョンKM-72（信越化学工業〔シリコン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、繊維素グリコール酸ナトリウム、水を含む〕）、シリコン消泡剤KM-72F（信越化学工業〔シリコン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル

50

、グリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、水を含む)などが挙げられる。

【0010】

本発明の糖衣液において、シリコーンの配合量は、糖衣液中に含まれる全固形分の重量に対して0.01~12重量%である。この中でも、好ましくは0.1~10重量%である。配合量が12重量%を超えると糖衣液中に懸濁している固形分の凝集が生じることがあり、また液の粘度が高くなり、取扱い性が低下したり、さらに糖衣剤の崩壊性が低下したりすることがある。

【0011】

本発明の糖衣液において、シリコーン及び糖の質量比は、通常1:1~1:9999、好ましくは1:3~1:1000、さらに好ましくは1:5~1:500である。

10

本発明の糖衣液を用いて製造された糖衣層の厚さは、通常10~650 $\mu\text{m}$ 、好ましくは30~550 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは50~450 $\mu\text{m}$ とすることがよい。

【0012】

本発明の糖衣液の溶剤としては、通常糖衣液に用いられるものであれば特に制限されない。例えば、水、エタノールやイソプロパノール等の低級アルコール、アセトン又はそれらの混合物が挙げられる。これらの溶剤の中では、通常精製水が好ましく用いられる。

本発明の糖衣液中の溶剤の配合量は、特に制限されないが、糖衣液の全重量に対して通常15~90重量%、好ましくは15~85重量%、さらに好ましくは20~80重量%とするのがよい。溶剤の配合量が90重量%を超えると、糖衣層を形成するための作業時間が長くなると共に、緻密な糖衣層を形成することが困難となる場合があり、芯材に含有した薬物の安定性に影響を及ぼすことがある。また15重量%未満だと糖衣液の粘性が高くなる場合があり、錠剤コーティング装置のパンに錠剤が付着するなど作業性に問題があり、また、連続コーティング法により糖衣剤を製造する場合に錠剤表面に均一に糖衣液が行き渡らず、均一な厚みの糖衣層が形成できないことがある。

20

【0013】

また、本発明の糖衣液の粘度は、糖衣剤の製造に用いる装置により噴霧が可能な範囲であればよいが、25において通常3~1000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、好ましくは5~700 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、さらに好ましくは10~400 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ となるように溶剤の配合量を調節することもできる。このような範囲の粘度の糖衣液を用いれば、連続コーティング法により糖衣剤を製造する場合においても、均一な糖衣層を形成することが容易となる。

30

【0014】

本発明の糖衣液には、上記の各成分以外に、医薬の添加物として許容され、かつ経口投与可能な各種任意成分を所望に応じて配合する事が可能である。そのような各種任意成分として、例えば、コーティング剤、着色剤及び光沢化剤などが挙げられる。

コーティング剤としては、例えば、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2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、アラビアゴム末、精製セラック、プルラン、沈降炭酸カルシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、酸化チタン及びリン酸二水素ナトリウムなどがあり、その配合量は、糖衣液中の全固形分の重量に対して通常0~80重量%、好ましくは0~60重量%、さらに好ましくは、5~60重量%である。

40

着色剤としては、例えば、各種食用色素、タール色素及び三二酸化鉄などがあり、その配合量は、糖衣剤に対して0.1重量%以下であることが好ましい。

光沢化剤としては、例えば、カルナウバロウやミツロウなどがあり、その配合量は糖衣剤に対して0.1重量%以下であることが好ましい。

【0015】

本発明の糖衣液は、糖、シリコーン及び必要に応じて上記任意成分を溶剤に懸濁することにより製造することができる。この際、シリコーンを溶媒中に十分に分散させるために、界面活性剤を加えることも好ましい。

界面活性剤としては、例えば、アルキルアリルポリエーテルアルコール、高級アルコー

50

ル硫酸化物、N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルDL-ピロリドンカルボン酸塩、N-ココイル-N-メチルアミノエチルスルホン酸ナトリウム、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン等のグリセリン脂肪酸エステル、コレステロール、シヨ糖脂肪酸エステル、スクワラン、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシシル40、セタノール、セトマクロゴール1000、セバシン酸ジエチル、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、マクロゴール400、ラウリルジメチルアミノオキシド液、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシナトリウム、ラウロマクロゴール、リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル及びリン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル(8MOL)などがあり、その配合量は、糖衣液に対して好ましくは0~5重量%、より好ましくは0.1~3重量%である。

10

20

#### 【0016】

本発明の糖衣剤は、薬物を含む芯材の周りに、本発明の糖衣液を用いて形成した糖衣層を少なくとも1つ有する。

本発明の糖衣剤に含まれる薬物を含む芯材としては、素錠や芯顆粒が挙げられる。すなわち本発明の糖衣剤は、例えば糖衣錠や糖衣顆粒の剤形とすることができる。

本発明の糖衣剤に用いる芯材には、経口投与可能な各種任意添加物を所望に応じて配合する事が可能である。そのような経口投与可能な各種任意添加物として、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等が挙げられる。

30

賦形剤としては、乳糖、結晶セルロース、蔗糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン等が挙げられる。

結合剤としては、メチルセルロース、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、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、プルラン等が挙げられる。

崩壊剤としては、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

#### 【0017】

また、上記芯材は薬物及びその他任意添加物を用いて常法により製造することができる。

40

例えば、素錠の場合は、配合する薬物及びその他任意添加物を造粒した後、造粒物を打錠する方法、あるいは配合する薬物及びその他任意添加物を造粒した後、これらを整粒機で整粒して粉体とし、更に必要に応じてその粉体にその他任意添加物を添加、混合した粉体とした後、これらの粉体を打錠する方法、または、直接に配合する薬物及びその他任意添加物を混合して打錠機にて打錠する方法などが挙げられる。

ここで造粒としては、乾式造粒法と湿式造粒法が挙げられ、乾式造粒法とは、水、エタノール、イソプロパノール及びこれらの混合液などの液体を用いることなく粉体を乾式造粒機等により圧縮成形し、板状の固形物を製した後これらを破壊し、粒状物を製する方法である。

50

また湿式造粒法とは、高速攪拌造粒機、練合造粒機、流動層造粒機、転動流動造粒機等を用いて結合液を粉体に添加し、粒子を形成した後に乾燥を実施する方法で、結合液の種類は特に限定されないが、水、エタノール、イソプロパノール及びこれらの混合液を用いることができる。

次に芯顆粒の場合は、配合する薬物及びその他任意添加物を乾式造粒法にて顆粒化する方法、湿式造粒法または湿式造粒法と押し出し造粒法とを組み合わせる方法などが挙げられる。

#### 【0018】

本発明において、芯材に含有される薬物としては、経口投与による安全性が確認されている薬物であり、糖衣製剤に適したものであれば特に制限されないが、好ましくは、不快な臭いを有する薬物、水等の溶剤に不安定な薬物、ウイスキーを発生する薬物などが挙げられる。例えば、不快な臭いを有する薬物としては生薬（オキソアミチン末、ホップ、ヨクイニン、センブリ、ニンジン、オウギ、ウイキョウ、チョウジ、ショウキョウ、ロートエキスなど）、メチルメチオニンスルホニウムクロライド、L-システイン及びビタミンB<sub>1</sub>類などが挙げられ、水分に不安定な薬物としては各種ビタミン（ビタミンA類、ビタミンB<sub>1</sub>類、ビタミンB<sub>2</sub>類、ビタミンB<sub>6</sub>類、ビタミンB<sub>12</sub>類、ビタミンC類、ビタミンD類、ビタミンE類、ピオチン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、ビタミンP及びその誘導体など）、メチルメチオニンスルホニウムクロライド、アミノ酸類（アスパラギン酸及びL-システインなど）、アデノシン三リン酸・2ナトリウム塩、酵素（でんぷん消化酵素、たん白消化酵素、脂肪消化酵素及び繊維素消化酵素など）、イブプロフェン、グアイフェネシン、臭化ブチルスコポラミン及びバルプロ酸ナトリウムなどが挙げられ、ウイスキーを発生する薬物としてはイブプロフェン、無水カフェイン、エテンザミド及びイソプロピルアンチピリン、L-メントールなどが挙げられる。これらの薬物の配合量は、薬物の用途に応じて適宜調整することができるが、芯材に対して0.1～99重量%であり、好ましくは1～85重量%である。また、経口投与可能な各種任意成分を所望に応じて配合する事が可能である。本発明の糖衣製剤に用いる芯材は、薬物及びその他任意成分を用いて常法により製造することができる。

#### 【0019】

本発明の糖衣製剤は、本発明の糖衣液を用いて形成された1又は複数の糖衣層以外にも他のコーティング液で形成された1又は複数の被覆層を有していてもよい。なお、本明細書では、本発明の糖衣液により形成される層を「糖衣層」、該糖衣層及び本発明の糖衣液以外のコーティング液で形成された層を合わせて「被覆層」と記載することがある。

被覆層は、その機能により防水層（protective coating）、下掛層（subcoating）、中掛層（smoothing）、上掛層（coloring）及び艶出層（polishing）等の複数の層などに分けることができる。これら各層の被覆層全体に対する割合は、通常、防水層が0～20%、下掛層が15～100%、中掛層が0～50%、上掛層が0～50%及び艶出層が0～10%である。防水層は糖衣工程中における芯材への水分移行を抑制するために施すものである。また、下掛層は糖衣錠の形を整えるために施すものであり、糖衣錠の外観、強度の優劣はこの下掛層の良し悪しに影響される。また、中掛層は糖衣錠の表面を平滑にするため、上掛層は着色して糖衣錠の識別性や商品価値を高めるため、艶出層は糖衣錠に艶を与えるために施すものである。また、この他にも腸溶性フィルムなどの被覆層を含むことができる。

#### 【0020】

本発明の糖衣製剤は、必ずしも上記機能を有する全ての被覆層を有している必要はないが、下掛層の機能を有する被覆層を含むことが好ましく、本発明の糖衣液を用いて形成した糖衣層は、下掛層の機能を有する被覆層として好適に用いることができる。

本発明の糖衣製剤における本発明の糖衣液を用いて形成した糖衣層の重量は、芯材の重量に対して5～60重量%が好ましく、より好ましくは10～50重量%である。被覆層の重量が60重量%を超えるとコーティング工程の時間が長くなり、仕込んだ芯材の質量に対して出来上がりの糖衣製剤の質量が大きくなるため別途コーティング装置が必要にな

10

20

30

40

50

るといった問題が生じる。また5重量%未満だと十分な被覆層の硬度が得られず、また、被覆層が薄いため、環境湿度から素錠または芯顆粒などの内容物を保護することが出来ないなどの問題を生じることがある。

#### 【0021】

本発明の糖衣製剤における温湿度25 - 84.3%における24時間後の吸湿率は、好ましくは1.0%以下、さらに好ましくは0.5%以下、特に好ましくは0.3%以下である。また、硬度は好ましくは75N以上、さらに好ましくは80N以上である。また、日本薬局方第15改正に記載されている崩壊試験法における糖衣層の崩壊度(崩壊時間)は、芯材に含有する薬物に応じて決定することができるが、好ましくは28分以内、更に好ましくは25分以内である。

10

#### 【0022】

本発明の糖衣製剤は、本発明の糖衣液の噴霧工程、及び乾燥工程を同時に行う連続コーティング法により糖衣層を形成して製造することができる。すなわち、本発明の糖衣液を薬物を含む芯材に噴霧しながら、乾燥を行うことにより、芯材を覆う糖衣液中の溶剤を飛ばして糖衣層を形成することができる。

糖衣錠を製造する場合には、連続的に回転するコーティング装置内に薬物を含む素錠又はこれに防水層等を施したプロテクト掛錠を投入し、装置内で回転する素錠又はプロテクト掛錠に対して糖衣液の噴霧と乾燥を同時に行うことにより、芯材を被覆する糖衣層を形成することができる。連続コーティング法に用いる装置としては、例えばハイコーター(フロイント産業)、アクアコーター(フロイント産業)、パウレックコーター(パウレック)、ドリアコーター(パウレック)等が挙げられる。

20

噴霧する糖衣液の液滴径は、0.1~1000 $\mu\text{m}$ とすることが好ましく、噴霧量は、芯材の大きさや量に応じて芯材の表面全体に行き渡るよう調節すればよい。また、糖衣液の温度は10~80とすることが好ましい。給気温度及び風量については、製品温度が10~60になるように調節することが好ましい。

#### 【0023】

糖衣顆粒を製造する場合には、流動層コーティング機を使用して行なうことが好ましく、特に底部に回転盤を有する転動流動層コーティング機を使用することが望ましい。例えば、マルチプレックス(パウレック)、グラニュレックス(フロイント産業)、スパイラフロー(フロイント産業)、アグロマスタ(ホソカワミクロン)、ニューマルメライザー(不二パウダル)等が挙げられる。

30

連続的に本体底面部が回転するコーティング装置内に薬物を含む芯顆粒又はこれに防水層等を施したプロテクト掛顆粒を投入し、装置内で流動及び回転する芯顆粒又はプロテクト掛顆粒に対して糖衣液の噴霧と乾燥を同時に行うことにより、芯材を被覆する糖衣層を形成することができる。

噴霧する糖衣液の液滴径は、0.1~100 $\mu\text{m}$ とすることが好ましく、噴霧量は、芯材の大きさや量に応じて芯材の表面全体に行き渡るよう調節すればよい。また、糖衣液の温度は10~80とすることが好ましい。給気温度及び風量については、製品温度が10~50になるように調節することが好ましい。

#### 【0024】

40

また、本発明の糖衣液以外のコーティング液による被覆層の形成は、糖衣製剤の製造に一般的に用いられる方法で行うことができる。この際用いるコーティング装置もコーティング液の種類などにより適宜選択して使用することができ、特に制限されない。また、コーティング液を噴霧する場合の液滴や噴霧量についても糖衣液の噴霧と同様に調節することができる。

このようにして得られる本発明の糖衣製剤は、従来の製剤と比べて糖衣層が薄く、低吸湿性であり、十分な硬度を有し、かつ崩壊性にも優れる。好ましい形態では、酸素バリア性や防臭性にも優れる。

#### 【実施例】

#### 【0025】

50

以下に、実施例を用いて本発明を具体的に説明する。

< 製造例 >

乳糖 3300 g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L: 日本曹達) 165 g、トウモロコシデンプン 1320 g、結晶セルロース (セオラス PH-101: 旭化成) 1100 g を高速攪拌造粒機 (VG-25: パウレック) に投入し、精製水 600 g を加えることで造粒物を調製した。これを流動層乾燥機 (FLO-5B: フロイント産業) にて乾燥をし、その後整粒機 (パワーミル、昭和化学機械) にて乾燥物を整粒した。

得られた整粒物 5350 g にステアリン酸マグネシウム 50 g を混合し、これをロータリー式打錠機 (HP-AP18-SS: 畑鐵工所) にて、1錠当たり 270 mg の素錠を製造した。

得られた素錠 5130 g に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5R: 信越化学工業) 100 g 及び精製水 900 g からなるコーティング液を用い、コーティング機 (ドリアコーター DRC-650、パウレック) にて素錠に防水層を施し、1錠当たり 275 mg のプロテクト掛錠を製造した。

【0026】

< 実施例 1 >

製造例で得たプロテクト掛錠 4950 g に、グラニュー糖 1180 g、タルク 400 g、沈降炭酸カルシウム 400 g、シリコーン消泡剤 (シリコーン消泡剤 KM-72F、信越化学工業 [組成: シリコーン樹脂 30 重量%、ソルビタン脂肪酸エステル 3 重量%、グリセリン脂肪酸エステル 1 重量%、ショ糖脂肪酸エステル 0.5 重量%、水 65.5 重量% ; 粘度 (25 ) : 1000 ~ 3000 mPa·s]) 58.0 g 及び精製水 2000 g からなる懸濁した糖衣液を用い、コーティング機 (ドリアコーター DRC-650、パウレック) にて糖衣液を噴霧しながら乾燥を行い、1錠当たり 375 mg の糖衣錠を得た。なお、コーティング作業に費やした時間は 2 時間であった。

【0027】

< 実施例 2 >

製造例で得たプロテクト掛錠 4950 g に、グラニュー糖 1160 g、タルク 400 g、沈降炭酸カルシウム 400 g、シリコーン消泡剤 (シリコーン消泡剤 KM-72F、信越化学工業) 115.9 g 及び精製水 2000 g からなる懸濁した糖衣液を用い、コーティング機 (ドリアコーター DRC-650、パウレック) にて糖衣液を噴霧しながら乾燥を行い、1錠当たり 375 mg の糖衣錠を得た。なお、コーティング作業に費やした時間は 2 時間であった。

【0028】

< 実施例 3 >

製造例で得たプロテクト掛錠 4950 g に、グラニュー糖 1120 g、タルク 400 g、沈降炭酸カルシウム 400 g、シリコーン消泡剤 (シリコーン消泡剤 KM-72F、信越化学工業) 231.9 g 及び精製水 2000 g からなる懸濁した糖衣液を用い、コーティング機 (ドリアコーター DRC-650、パウレック) にて糖衣液を噴霧しながら乾燥を行い、1錠当たり 375 mg の糖衣錠を得た。なお、コーティング作業に費やした時間は 2 時間であった。

【0029】

< 比較例 1 >

製造例で得たプロテクト掛錠 4950 g に、グラニュー糖 1160 g、タルク 400 g、沈降炭酸カルシウム 400 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5R、信越化学工業) 40 g 及び精製水 2000 g からなる懸濁した糖衣液を用い、コーティング機 (ドリアコーター DRC-650、パウレック) にて糖衣液を噴霧しながら乾燥を行い、1錠当たり 375 mg の糖衣錠を得た。なお、コーティング作業に費やした時間は 2 時間であった。

【0030】

< 比較例 2 >

10

20

30

40

50

製造例で得たプロテクト掛錠 4950 g に、グラニュー糖 1924 g、タルク 542 g、沈降炭酸カルシウム 818 g、アラビアゴム 64 g、ゼラチン 30 g、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール(PEP-101、フロイント産業) 22 g 及び精製水 1200 g からなる懸濁した糖衣液を用い、コーティング機(ドリアコーター DRC-650、パウレック)にて糖衣液の噴霧、蒸らし、乾燥を別々に行う従来の糖衣コーティング方法により、1錠当たり 445 mg の糖衣錠を得た。なお、コーティング作業に費やした時間は 6.5 時間であった。

このように、糖衣液を噴霧しながら乾燥を行うコーティング方法を用いれば、従来のコーティング方法に比して作業時間を 3分の1以下に短縮することができる。

#### 【0031】

<吸湿性の評価>

実施例 1～3、比較例 1～2 で得た糖衣錠 10錠を、25 - 84.3% の条件で 1時間、2時間、3時間及び 24時間静置した後の質量を測定し、開始時の質量と比較することで吸湿量を測定した。結果を図 1 に示す。

吸湿率(%) = (各時間保管後の 10錠の錠剤質量 - 開始時の 10錠の錠剤質量) / 開始時の 10錠の錠剤質量 × 100

図 1 より、実施例 1～3 の糖衣製剤は、上記条件下に 24時間静置した場合でも、吸湿率が 0.1% 以下と低かった。比較例 1 の糖衣製剤は、3時間静置した場合に、吸湿率が 0.2% となり、24時間静置した場合には 1.2% 近くにまで増加した。また、比較例 2 の糖衣製剤は、24時間静置した場合に吸湿率が 0.5% 程度にまで増加した。

以上より、本発明の糖衣液を用いれば、糖衣液を噴霧しながら乾燥を行うコーティング方法により糖衣製剤を製造した場合でも、従来の糖衣製剤に比して耐吸湿性に優れた糖衣製剤を得ることが可能であることが分かった。

#### 【0032】

<物性の評価>

実施例 1～3、比較例 1～2 で得た糖衣錠の硬度及び崩壊度を測定した。硬度は、20錠をとり、1錠毎、錠剤硬度計(PHARMATEST社製 PTB-311E)で錠剤硬度を測定し、平均値を算出した。崩壊度は、日本薬局方第 15改正に記載されている崩壊試験法に従い、補助盤を用いて測定した(富山産業社製 崩壊試験器)。試験は 6錠について行い、その平均値を算出した。結果を表 1 に示す。

#### 【0033】

##### 【表 1】

表 1. 錠剤物性

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2
硬度 (N)	121.3	115.7	128.9	71.6	142.7
崩壊度 (分)	18.6	19.3	21.0	29.9	30.9

#### 【0034】

糖衣液中にシリコンを配合した実施例 1～3 の糖衣製剤は、十分な硬度を有し、かつ崩壊性にも優れていた。一方、糖衣液中にシリコンを配合していない比較例 1 の糖衣製剤は硬度及び崩壊性共に不十分であった。比較例 2 の糖衣製剤は、高い硬度を有していたものの崩壊性が不十分であった。

#### 【0035】

以上より、本発明の糖衣製剤(実施例 1～3)は、従来の糖衣製剤(比較例 2)と比べ糖衣液の量及び糖衣液中の固形分の量を低減することができ、糖衣層を薄くすることができる。また、連続コーティング法で製造することが可能であるため作業時間を短縮することもできる。製剤特性の面からは、優れた酸素バリア性及び防臭性を有しながら、耐吸湿性、硬度、崩壊性に優れることが分かった。

10

20

30

40

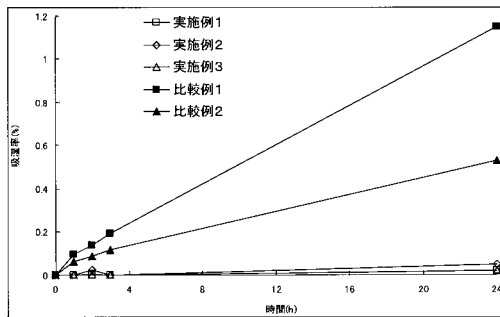
50

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】時間の経過と糖衣製剤の吸湿率の変化を示す図である。

【図1】



---

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8