

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5167389号  
(P5167389)

(45) 発行日 平成25年3月21日(2013.3.21)

(24) 登録日 平成24年12月28日(2012.12.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/295	(2006.01) A 61 K 31/295
A 61 K 33/26	(2006.01) A 61 K 33/26
A 61 K 9/26	(2006.01) A 61 K 9/26
A 61 K 9/20	(2006.01) A 61 K 9/20
A 61 K 47/32	(2006.01) A 61 K 47/32

請求項の数 8 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-151304 (P2011-151304)
(22) 出願日	平成23年7月7日(2011.7.7)
(65) 公開番号	特開2012-31166 (P2012-31166A)
(43) 公開日	平成24年2月16日(2012.2.16)
審査請求日	平成23年12月9日(2011.12.9)
(31) 優先権主張番号	特願2010-155290 (P2010-155290)
(32) 優先日	平成22年7月7日(2010.7.7)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(74) 代理人	100122688 弁理士 山本 健二
(74) 代理人	100117743 弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クエン酸第二鉄を含む錠剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、医薬上許容され得る担体として、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体とを含む、錠剤。

## 【請求項 2】

さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される1又は2以上を含む、請求項1に記載の錠剤。

## 【請求項 3】

さらに、滑沢剤を含む、請求項1又は2に記載の錠剤。

10

## 【請求項 4】

さらに、クロスポビドンを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の錠剤。

## 【請求項 5】

無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量部に対して、70質量部以上の比で含まれる、請求項1～4のいずれか1項に記載の錠剤。

## 【請求項 6】

コーティングを施した、請求項1～5のいずれか1項に記載の錠剤。

## 【請求項 7】

高リン血症の予防剤又は治療剤である、請求項1～6のいずれか1項に記載の錠剤。

## 【請求項 8】

20

第15改正日本薬局方溶出試験法パドル法で第15改正日本薬局方溶出試験第2液を試験液とし、回転数を50回／分とする溶出試験において、溶出時間が30分におけるクエン酸第二鉄の溶出率が75%以上である、請求項1～7のいずれか1項に記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬有効成分としてクエン酸第二鉄を含有する錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

クエン酸第二鉄を含有するカプセル剤が高リン血症の治療に有効であることが知られて 10  
いる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

新しい製剤を提供することを課題とする。クエン酸第二鉄を有効成分として高含量含む  
錠剤を製造するためには、打錠時の成型性、ならびに錠剤のひび割れ、崩壊性、溶出性等  
に課題があることが判明した。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、鋭意研究した結果、医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、部分アル  
ファーハ化デンプンとを含む、錠剤、又は、医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、医薬  
上許容され得る担体とを含み、該医薬有効成分を高含有量で含む錠剤とすることで上記の  
課題を解決できることを見出した。 20

本発明者らは、さらに鋭意研究した結果、(1)クエン酸第二鉄、(2)ポリビニルアルコール・  
ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、及び(3)ポリビニルアルコール・アクリル酸・  
メタクリル酸メチル共重合体を含む錠剤とすることで上記の課題を解  
決できることを見出し、本発明を完成させた。

【0005】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、部分アルファーハ化デンプンとを含む、錠  
剤。 30

[2] さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び／又は結晶セルロースを含む  
、上記[1]記載の錠剤。

[3] さらに、トレハロースを含む、上記[1]又は[2]に記載の錠剤。

[4] さらに、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを  
含む、上記[1]～[3]のいずれか1項に記載の錠剤。

[5] クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピ  
ルセルロース及び／又は結晶セルロースが総量として5質量部～20質量部の比で含まれ  
る、上記[2]～[4]のいずれか1項に記載の錠剤。

[6] クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、トレハロースが2質量部～  
15質量部の比で含まれる、上記[3]～[5]のいずれか1項に記載の錠剤。 40

[7] クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、ポリビニルアルコール・  
ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが2質量部～15質量部の比で含まれる、上  
記[4]～[6]のいずれか1項に記載の錠剤。

[8] 無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量  
部に対して、70質量部以上の比で含まれる、上記[1]～[7]のいずれか1項に記載  
の錠剤。

[9] クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、部分アルファーハ化デンプン  
が3質量部～20質量部の比で含まれる、上記[1]～[8]のいずれか1項に記載の錠  
剤。 50

[10] 第15改正日本薬局方溶出試験法パドル法で第15改正日本薬局方溶出試験第2液を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験において、溶出時間が30分におけるクエン酸第二鉄の溶出率が75%以上である、上記[1]～[9]のいずれか1項に記載の錠剤。

[11] 上記[1]～[10]のいずれか1項に記載の錠剤の高リン血症の予防剤又は治療剤としての使用。

[12] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、医薬上許容され得る担体とを含み、該医薬有効成分を高含有量で含む錠剤。

[13] 医薬上許容され得る担体のうち1つが、部分アルファー化デンプンである、上記[12]記載の錠剤。 10

#### 【0006】

[14] 無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量部に対して、70質量部以上の比で含まれる、上記[12]又は[13]に記載の錠剤。

[15] クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、部分アルファー化デンプンが3質量部～20質量部の比で含まれる、上記[13]又は[14]に記載の錠剤。

[16] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄を含み、第15改正日本薬局方溶出試験法パドル法で第15改正日本薬局方溶出試験第2液を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験において、溶出時間が30分におけるクエン酸第二鉄の溶出率が75%以上である、錠剤。 20

[17] 第15改正日本薬局方溶出試験法パドル法で第15改正日本薬局方溶出試験第2液を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験において、溶出時間が30分におけるクエン酸第二鉄の溶出率が75%以上である、上記[12]～[15]のいずれか1項に記載の錠剤。

[18] 上記[12]～[17]のいずれか1項に記載の錠剤の高リン血症の予防剤又は治療剤としての使用。

[19] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、部分アルファー化デンプンと、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとを含む、錠剤。

[20] さらに、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを含む、上記[19]記載の錠剤。 30

[21] 無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量部に対して、70質量部以上の比で含まれる、上記[19]又は[20]に記載の錠剤。

[22] クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、部分アルファー化デンプンが3質量部～20質量部の比で含まれる、上記[19]～[21]のいずれか1項に記載の錠剤。

[23] コーティングを施した上記[1]～[10]、[12]～[17]、[19]～[22]のいずれか1項に記載の錠剤。

[24] 上記[1]～[10]、[12]～[17]、[19]～[23]のいずれか1項に記載の錠剤を用いた、高リン血症の予防又は治療方法。 40

[25] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、部分アルファー化デンプンを混合又は造粒する工程を含む、錠剤の製造方法。

[26] 上記[25]の工程に、さらに、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを添加して混合又は造粒する工程を含む、製造方法。

[27] さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加して混合する工程を含む、上記[25]又は[26]に記載の製造方法。

[28] さらに、圧縮成型工程を含む、上記[25]～[27]のいずれか1項に記載の製造方法。

[29] さらに、コーティング工程を含む、上記[25]～[28]のいずれか1項に記載の製造方法。 50

[ 3 0 ] 上記 [ 2 5 ] ~ [ 2 9 ] のいずれか 1 項に記載の製造方法により製造された錠剤。

【 0 0 0 7 】

[ 3 0 - 2 ] ( 1 ) クエン酸第二鉄を含み、さらに、( 2 ) ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（英語名：Polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer）及び／又はポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（英語名：Polyvinyl alcohol-Acrylic acid- Methyl methacrylate copolymer）を含む、錠剤。

[ 3 1 ] ( 1 ) クエン酸第二鉄、( 2 ) ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、及び ( 3 ) ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体を含む、錠剤。 10

[ 3 2 ] さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（英語名：Low-substituted hydroxypropylcellulose）、結晶セルロース（英語名：Microcrystalline cellulose）及びカルボキシメチルセルロース（英語名：Carboxymethylcellulose）からなる群より選択される 1 又は 2 以上を含む、上記 [ 3 1 ] 記載の錠剤。

[ 3 3 ] さらに、滑沢剤を含む、上記 [ 3 1 ] 又は [ 3 2 ] に記載の錠剤。

[ 3 4 ] 滑沢剤が、ステアリン酸カルシウム及び／又はステアリン酸マグネシウムである、上記 [ 3 3 ] 記載の錠剤。

[ 3 5 ] さらに、クロスボビドン（英語名：Crospovidone）を含む、上記 [ 3 1 ] ~ [ 3 4 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。 20

[ 3 6 ] 無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠 1 0 0 質量部に対して、7 0 質量部以上の比で含まれる、上記 [ 3 1 ] ~ [ 3 5 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。

[ 3 7 ] コーティングを施した、上記 [ 3 1 ] ~ [ 3 6 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。

[ 3 8 ] 上記 [ 3 1 ] ~ [ 3 7 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤の高リン血症の予防剤又は治療剤としての使用。

[ 3 9 ] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、医薬上許容され得る担体とを含み、該医薬有効成分を高含有量で含む錠剤。

[ 4 0 ] 医薬上許容され得る担体が、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体である、上記 [ 3 9 ] 記載の錠剤。 30

[ 4 1 ] さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上を含む、上記 [ 3 9 ] 又は [ 4 0 ] に記載の錠剤。

[ 4 2 ] さらに、滑沢剤を含む、上記 [ 3 9 ] ~ [ 4 1 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。

[ 4 3 ] さらに、クロスボビドンを含む、上記 [ 3 9 ] ~ [ 4 2 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。

[ 4 4 ] 無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠 1 0 0 質量部に対して、7 0 質量部以上の比で含まれる、上記 [ 3 9 ] ~ [ 4 3 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。 40

[ 4 5 ] コーティングを施した、上記 [ 3 9 ] ~ [ 4 4 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。

[ 4 6 ] 上記 [ 3 9 ] ~ [ 4 5 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤の高リン血症の予防剤又は治療剤としての使用。

[ 4 7 ] 第 1 5 改正日本薬局方溶出試験法パドル法で第 1 5 改正日本薬局方溶出試験第 2 液を試験液とし、回転数を 5 0 回／分とする溶出試験において、溶出時間が 3 0 分におけるクエン酸第二鉄の溶出率が 7 5 % 以上である、上記 [ 3 0 - 2 ] 、 [ 3 1 ] ~ [ 3 7 ] 、 [ 3 9 ] ~ [ 4 5 ] のいずれか 1 項に記載の錠剤。

[ 4 8 ] 医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄と、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体を混合又は造粒する工程を含む、錠剤の製造方法。 50

[ 4 9 ] さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加して混合する工程を含む、上記 [ 4 8 ] に記載の製造方法。

[ 5 0 ] さらに、圧縮成型工程を含む、上記 [ 4 8 ] または [ 4 9 ] に記載の製造方法。

[ 5 1 ] さらに、コーティング工程を含む、上記 [ 4 8 ] ~ [ 5 0 ] のいずれか 1 項に記載の製造方法。

#### 【 0 0 0 8 】

本明細書において、上記 [ 1 ] ~ [ 1 0 ] 、 [ 1 2 ] ~ [ 1 7 ] 、 [ 1 9 ] ~ [ 2 3 ] および [ 3 0 ] の錠剤を錠剤 ( I ) ともいう。

本明細書において、上記 [ 3 0 - 2 ] 、 [ 3 1 ] ~ [ 3 7 ] 、 [ 3 9 ] ~ [ 4 5 ] 、 [ 4 7 ] の錠剤を錠剤 ( I I ) ともいう。 10

#### 【 発明の効果 】

#### 【 0 0 0 9 】

本発明によれば、有効量のクエン酸第二鉄を含有する新しい製剤を提供することができる。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 1 0 】

【 図 1 A 】 図 1 A は、実施例 1 A 及び 2 A の錠剤について、試験例 1 A の結果を示す。

【 図 2 A 】 図 2 A は、実施例 3 A 及び 4 A の錠剤について、試験例 1 A の結果を示す。

【 図 3 A 】 図 3 A は、実施例 5 A 及び 6 A の錠剤について、試験例 2 A の結果を示す。

【 図 4 A 】 図 4 A は、実施例 7 A 及び 8 A の錠剤について、試験例 2 A の結果を示す。 20

【 図 5 A 】 図 5 A は、試験例 3 A の結果を示す。

【 図 6 A 】 図 6 A は、試験例 4 A の結果を示す。

【 図 7 A 】 図 7 A は、試験例 8 A の結果を示す。

【 図 8 A 】 図 8 A は、試験例 9 A の結果を示す。

【 図 9 A 】 図 9 A は、試験例 10 A の結果を示す。

【 図 1 B 】 図 1 B は、試験例 13 B の結果を示す。

#### 【 発明を実施するための形態 】

#### 【 0 0 1 1 】

本発明において使用する定義は以下のとおりである。

本発明において、医薬有効成分として用いられる「クエン酸第二鉄」は、含水物であつてもよく、無水物であってもよい。「クエン酸第二鉄」の形態は、特に限定されない。 30

#### 【 0 0 1 2 】

本発明に用いられるクエン酸第二鉄は、自体公知の方法で製造することが可能であり、例えば、国際公開第 2004 / 07444 号パンフレットに記載された方法、又はこれに準じた方法により製造することができる。

#### 【 0 0 1 3 】

具体的には、例えば、下記工程 ( a ) ~ ( f ) を含むことでクエン酸第二鉄を製造することができる。工程 ( a ) ~ ( f ) の各条件等については、国際公開第 2004 / 07444 号パンフレットに記載された方法に準じて行えばよい。

( a ) 塩化第二鉄・六水和物を取得すること、 40

( b ) 水酸化ナトリウムを、均一なポリ鉄オキソ懸濁液を作成するのに有効な速度及び温度で、塩化第二鉄・六水和物に添加すること、

( c ) 懸濁液から析出物を単離すること、

( d ) 結晶性クエン酸を析出物に添加すること、

( e ) クエン酸と析出物を加熱することにより第二鉄 - クエン酸溶液を形成すること、ならびに

( f ) 第二鉄 - クエン酸溶液に有機溶媒を添加することにより該溶液からクエン酸第二鉄を析出させること。

各工程は、適宜変更しうる。

#### 【 0 0 1 4 】

本発明の錠剤(Ⅰ)及び錠剤(Ⅱ)において、無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量部に対して、好ましくは70質量部～90質量部、さらに好ましくは70質量部～85質量部、特に好ましくは70質量部～80質量部の比で含まれる。

別の態様としては、本発明の錠剤(Ⅰ)及び錠剤(Ⅱ)において、無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量部に対して、好ましくは70質量部以上、さらに好ましくは80質量部以上、特に好ましくは85質量部以上の比で含まれてもよい。

ここで、本明細書において、「素錠」とは、錠剤がコーティング錠である場合は、コーティング前の素錠を意味し、錠剤がコーティングされない場合は、錠剤そのものを意味する。  
10

また、本明細書において、「該医薬有効成分を高含有量で含む」とは、無水物換算のクエン酸第二鉄が、クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠100質量部に対して、好ましくは70質量部以上含まれることをいう。本発明によれば、クエン酸第二鉄を高含有量で含む錠剤を提供することができ、その結果、錠剤を小型化すること及び／又は服用する個数を減少させることができ、服用コンプライアンスを向上できる。

「無水物換算量」とは、クエン酸第二鉄の固形物に対応する量である。具体的にはクエン酸第二鉄をカールフィッシャー法により水分を測定し、かかる水分を除いた固形物分のクエン酸第二鉄量をいう。

たとえば、実施例12Aの場合、原料として用いたクエン酸第二鉄の質量が1錠あたり584.1mgであり、当該質量からカールフィッシャー法により測定した水分84.1mgを除いた固形物分のクエン酸第二鉄量（すなわち、無水物換算のクエン酸第二鉄量）が500.0mgである。実施例12Aの「クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠」の質量は、1錠あたり、素錠の原料の合計質量657.6mgから上記84.1mgを除いた質量573.5mgである。このように、実施例12Aの素錠においては、「無水物換算のクエン酸第二鉄」が「クエン酸第二鉄中の水分を除いた素錠」100質量部に対して、87.2質量部（500.0mg / 573.5mg × 100）の比で含まれる。  
20

#### 【0015】

本発明の錠剤(Ⅰ)において、「部分アルファー化デンプン」とは、たとえば、デンプンを水と共に常圧下又は加圧下で加熱して、デンプン粒を部分的にアルファー化したものを乾燥したものである。原料のデンプンとしては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン等が挙げられ、トウモロコシデンプンが好ましい。本発明の錠剤(Ⅰ)に用いる「部分アルファー化デンプン」としては、医薬品添加物規格2003（薬事日報社、2003年発行）に記載の部分アルファー化デンプンが好ましい。  
30

本発明の錠剤(Ⅰ)において用いられる「部分アルファー化デンプン」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、Stararch 1500G（日本カラコン製）、PCS（旭化成ケミカルズ製）等が挙げられ、Stararch 1500G（日本カラコン製）が好ましい。

#### 【0016】

本発明の錠剤(Ⅰ)において、クエン酸第二鉄と部分アルファー化デンプンとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、部分アルファー化デンプンが、たとえば3質量部～20質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、部分アルファー化デンプンが、たとえば3.5質量部以上、5.9質量部以上、又は8.2質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、部分アルファー化デンプンが、たとえば17.6質量部以下であってもよい。  
40

#### 【0017】

本発明の錠剤(Ⅰ)においては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び／又は結晶セルロースを含むことが好ましい。

本発明の錠剤(Ⅰ)において、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」は、例えば  
50

、第15改正日本薬局方に規定される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられるがこれに限定されない。

本発明の錠剤(Ⅰ)において用いられる「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、L-HPC(グレード:LH-11、LH-21、LH-22、LH-31、LH-32、LH-B1、信越化学工業製)等が挙げられ、LH-11(信越化学工業製)が好ましい。

#### 【0018】

本発明の錠剤(Ⅰ)において、「結晶セルロース」は、微結晶セルロースを包含する概念である。

本発明の錠剤(Ⅰ)において、「結晶セルロース」は、例えば、第15改正日本薬局方に規定される結晶セルロースが挙げられるがこれに限定されない。

本発明の錠剤(Ⅰ)において用いられる「結晶セルロース」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、セオラス(グレード:PH-101、PH-102、PH-301、PH-302、KG-802、KG-1000、旭化成ケミカルズ製)、VIVAPUR(グレード:101、102、105、301、302、JRS Pharma製)、Emcocel(グレード:50M、90M、JRS Pharma製)等が挙げられ、セオラスKG-1000(旭化成ケミカルズ製)が好ましい。

#### 【0019】

本発明の錠剤(Ⅰ)において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び/又は結晶セルロースを用いる場合、クエン酸第二鉄と低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び/又は結晶セルロースとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び/又は結晶セルロースが総量として、たとえば5質量部~20質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び/又は結晶セルロースが総量として、たとえば8質量部以上、又は10質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び/又は結晶セルロースが総量として、たとえば15質量部以下であってもよい。

#### 【0020】

本発明の錠剤(Ⅰ)においては、トレハロースを含むことが好ましい。

本発明の錠剤(Ⅰ)において用いられる「トレハロース」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、トレハロース(グレード:P、G、旭化成ケミカルズ製)等が挙げられる。

#### 【0021】

本発明の錠剤(Ⅰ)において、トレハロースを用いる場合、クエン酸第二鉄とトレハロースとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、トレハロースが、たとえば2質量部~15質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、トレハロースが、たとえば5質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、トレハロースが、たとえば12質量部以下であってもよい。

#### 【0022】

本発明の錠剤(Ⅰ)においては、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを含むことが好ましい。

本発明の錠剤(Ⅰ)において、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー」としては、例えば、ポリビニルアルコール 3molに対してポリエチレングリコール 1molの比率で構成される、平均分子量約45000のグラフトコポリマーが挙げられるがこれに限定されない。

本発明の錠剤(Ⅰ)において用いられる「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用

10

20

30

40

50

いてもよい。市販品としては、例えば、Kollicoat IR (BASF 製) が挙げられ、Kollicoat IR (BASF 製) が好ましい。

#### 【0023】

本発明の錠剤 (I) において、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを用いる場合、クエン酸第二鉄とポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、たとえば 2 質量部～15 質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、たとえば 5 質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、たとえば 12 質量部以下であってもよい。10

#### 【0024】

本発明の錠剤 (I) においては、必要に応じてさらに上記成分以外の医薬上許容され得る担体も用いることができる。上記成分以外の医薬上許容され得る担体の使用量は特に限定されない。

本発明の錠剤 (I) においては、「医薬上許容され得る担体」としては、医薬製剤の分野で慣用される担体、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が挙げられる。20

これらの添加剤を部分アルファー化デンプンと共に、必要に応じて用いることができる。20

#### 【0025】

本発明の錠剤 (I) において用いられる「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

本発明の錠剤 (I) において用いられる「崩壊剤」としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、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、カルボキシメチルスターーチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等が挙げられる。30

本発明の錠剤 (I) において用いられる「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、白糖、デキストリン、デンプン、アルファー化デンプン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

本発明の錠剤 (I) において用いられる「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

本発明の錠剤 (I) において用いられる「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク等が挙げられる。

本発明の錠剤 (I) において用いられる「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。40

本発明の錠剤 (I) において用いられる「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

本発明の錠剤 (I) において用いられる「着色剤」としては、例えば、食用色素（例：食用赤色 2 号若しくは 3 号、食用黄色 4 号若しくは 5 号等）、β-カロテン等が挙げられる。

本発明の錠剤 (I) において用いられる「甘味剤」としては、例えば、サッカリントリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

#### 【0026】

50

50

50

50

50

本発明の錠剤(II)において用いられる「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー」は、前述のとおり、例えば、ポリビニルアルコール 3 mol に対してポリエチレングリコール 1 mol の比率で構成される、平均分子量約 45000 のグラフトコポリマーが挙げられるがこれに限定されない。

本発明の錠剤(II)において用いられる「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、Kollcoat IR (BASF 製) が挙げられ、Kollcoat IR (BASF 製) が好ましい。

本発明の錠剤(II)において、クエン酸第二鉄とポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、たとえば 0.01 質量部 ~ 1.5 質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、たとえば 0.1 質量部以上、又は 0.5 質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、たとえば 1.2 質量部以下、又は 1.0 質量部以下であってもよい。

本発明の錠剤(II)において、クエン酸第二鉄とポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーとの質量比として好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、1 質量部 ~ 1.2 質量部であり、さらに好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、1 質量部 ~ 1.0 質量部であり、特に好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーが、3 質量部 ~ 6 質量部であり、さらに特に好ましくは、3 質量部 ~ 5 質量部である。

#### 【0027】

本発明の錠剤(II)において、「ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」とは、ポリビニルアルコール、アクリル酸、及びメタクリル酸メチルからなる共重合体である。それぞれの重合割合は、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体として結合力を示す割合であれば特に制限されないが、例えばポリビニルアルコールが 75 質量% ~ 80 質量% の範囲内、アクリル酸が 2.0 質量% ~ 8.0 質量% の範囲内、及びメタクリル酸メチルが 17 質量% ~ 21 質量% の範囲内が適当である。好ましくは、ポリビニルアルコールが 75 質量% ~ 80 質量% の範囲内、アクリル酸が 2.5 質量% ~ 7.5 質量% の範囲内、及びメタクリル酸メチルが 17.5 質量% ~ 20 質量% の範囲内である。

本発明の錠剤(II)において用いられるポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の構成成分の一つであるポリビニルアルコールは、例えば、重合度が 400 ~ 600 の範囲内のもの、好ましくは 450 ~ 550 の範囲内のもので、けん化度が 8.5 mol % ~ 9.0 mol % の範囲内のもの、好ましくは 8.6 mol % ~ 8.9 mol % の範囲内のものが適当である。

当該ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の中には、重合度が 500 で、けん化度が 8.6.5 mol % ~ 8.9.0 mol % の範囲内のポリビニルアルコールと、アクリル酸及びメタクリル酸メチルをそれぞれ 80.0 質量%、2.5 質量%、17.5 質量% の質量割合で共重合させた市販のPOVACOAT (大同化成工業製) も含まれる。例えば、POVACOAT Type : F が挙げられる。

#### 【0028】

本発明の錠剤(II)において、クエン酸第二鉄とポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体との質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が、たと

えば0.01質量部～10質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が、たとえば0.1質量部以上、又は0.5質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が、たとえば8質量部以下、又は6質量部以下であってもよい。

本発明の錠剤(II)において、クエン酸第二鉄とポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体との質量比として好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が、0.1質量部～5質量部であり、さらに好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が、0.1質量部～3質量部であり、特に好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体が、0.5質量部～2質量部であり、さらに特に好ましくは、1質量部～2質量部である。  
10

#### 【0029】

本発明の錠剤(II)において、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」を用いる場合、クエン酸第二鉄と「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」との質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」が、たとえば3質量部～15質量部である。

さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」が、たとえば5質量部以上であってもよい。

また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」が、たとえば12質量部以下であってもよい。

本発明の錠剤(II)において、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」を用いる場合、クエン酸第二鉄と「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」との質量比として好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」が、3質量部～10質量部であり、さらに好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」が、4質量部～7質量部であり、特に好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体」が、5質量部～7質量部である。  
30  
40

#### 【0030】

本発明の錠剤(II)においては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される1又は2以上を含むことが好ましい。

#### 【0031】

本発明の錠剤(II)において用いられる「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」は、前述のとおり、例えば、第15改正日本薬局方に規定される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられるがこれに限定されない。  
50

本発明の錠剤(II)において用いられる「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、L-HPC(グレード：LH-11、LH-21、LH-22、LH-31、LH-32、LH-B1、信越化学工業製)等が挙げられ、LH-11(信越化学工業製)が好ましい。

本発明の錠剤(II)において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いる場合、クエン酸第二鉄と低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、たとえば5質量部～20質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、たとえば8質量部以上、又は10質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、たとえば15質量部以下であってもよい。  
10

本発明の錠剤(II)において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いる場合、クエン酸第二鉄と低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとの質量比として好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、6質量部～16質量部であり、さらに好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、8質量部～16質量部であり、特に好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、10質量部～14質量部である。  
20

#### 【0032】

本発明の錠剤(II)において、「結晶セルロース」は、微結晶セルロースを包含する概念である。

本発明の錠剤(II)において、「結晶セルロース」は、例えば、第15改正日本薬局方に規定される結晶セルロースが挙げられるがこれに限定されない。

本発明の錠剤(II)において用いられる「結晶セルロース」は、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、セオラス(グレード：PH-101、PH-102、PH-301、PH-302、KG-802、KG-1000、旭化成ケミカルズ製)、VIVAPUR(グレード：101、102、105、301、302、JRS Pharma製)、Emcocel(グレード：50M、90M、JRS Pharma製)等が挙げられる。  
30

#### 【0033】

本発明の錠剤(II)において、「カルボキシメチルセルロース」とは、例えば、第15改正日本薬局方に規定されるカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これに限定されない。

本発明の錠剤(II)において用いられるカルボキシメチルセルロースは公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、NS-300(ニチリン化学工業製)等が挙げられ、NS-300(ニチリン化学工業製)が好ましい。

#### 【0034】

本発明の錠剤(II)において、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される1又は2以上」を用いる場合、クエン酸第二鉄と「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される1又は2以上」との質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される1又は2以上」が総量として、たとえば5質量部～42質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される1又は2以上」が総量として、たとえば8質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物  
40  
50

換算で 100 質量部に対して、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上」が総量として、たとえば 36 質量部以下であってもよい。

本発明の錠剤（II）において、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上」を用いる場合、クエン酸第二鉄と「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上」との質量比として好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上」が総量として、10 質量部～35 質量部であり、さらに好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上」が総量として、20 質量部～35 質量部であり、特に好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群より選択される 1 又は 2 以上」が総量として、25 質量部～32 質量部である。  
10

#### 【0035】

本発明の錠剤（II）において、「クロスポビドン」とは、1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物であり、例えば、医薬品添加物規格 2003（薬事日報社、2003 年発行）に規定されるクロスポビドンが挙げられるが、これに限定されない。  
20

本発明の錠剤（II）において用いられるクロスポビドンは公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、例えば、Kollidon（グレード：CL、CL-F、CL-SF、CL-M、BASF 製）、Polyplasdone（グレード：XL、XL-10、INF-10、ISP 製）等が挙げられ、Kollidon CL-F（BASF 製）が好ましい。

本発明の錠剤（II）において、クロスポビドンを用いる場合、クエン酸第二鉄とクロスポビドンとの質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、クロスポビドンが、たとえば 0.01 質量部～10 質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、クロスポビドンが、たとえば 0.1 質量部以上、又は 0.5 質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、クロスポビドンが、たとえば 8 質量部以下であってもよい。  
30

本発明の錠剤（II）において、クロスポビドンを用いる場合、クエン酸第二鉄とクロスポビドンとの質量比として好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、クロスポビドンが、0.1 質量部～6 質量部であり、さらに好ましくは、クエン酸第二鉄が無水物換算で 100 質量部に対して、クロスポビドンが、0.5 質量部～4 質量部である。

#### 【0036】

本発明の錠剤（II）においては、必要に応じてさらに上記成分以外の医薬上許容され得る担体も用いることができる。上記成分以外の医薬上許容され得る担体の使用量は特に限定されない。  
40

本発明の錠剤（II）において用いられる「医薬上許容され得る担体」としては、医薬製剤の分野で慣用される担体、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が挙げられる。

これらの添加剤をポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体と共に、必要に応じて用いることができる。

#### 【0037】

本発明の錠剤（II）において用いられる「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、トレハロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、  
50

アラビアゴム等が挙げられる。

本発明の錠剤(II)において用いられる「崩壊剤」としては、例えば、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。

本発明の錠剤(II)において用いられる「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、白糖、デキストリン、デンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

本発明の錠剤(II)において用いられる「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。 10

本発明の錠剤(II)において用いられる「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク等が挙げられる。

本発明の錠剤(II)において用いられる「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

本発明の錠剤(II)において用いられる「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、例えば、食用色素(例: 食用赤色2号若しくは3号、食用黄色4号若しくは5号等)、-カロテン等が挙げられる。 20

本発明の錠剤(II)において用いられる「甘味剤」としては、例えば、サッカリントリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

#### 【0038】

本発明の錠剤(II)においては、滑沢剤を含むことが好ましい。本発明の錠剤(II)において用いられる滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウムあるいはステアリン酸カルシウムが好ましい。

本発明の錠剤(II)において用いられるステアリン酸マグネシウムは、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業製、日局、植物性)、ステアリン酸マグネシウム(日東化成工業製)、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt製)等が挙げられる。 30

本発明の錠剤(II)において用いられるステアリン酸カルシウムは、公知の方法により製造することができるが、市販品を用いてもよい。市販品としては、ステアリン酸カルシウム(太平化学産業製、日局、植物性)、ステアリン酸カルシウム(日東化成工業製)、ステアリン酸カルシウム(Mallinckrodt製)が挙げられる。

本発明の錠剤(II)において、滑沢剤を用いる場合、クエン酸第二鉄と滑沢剤との質量比が、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、滑沢剤が、たとえば0.01質量部~6質量部である。さらに、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、滑沢剤が、たとえば0.1質量部以上、又は0.5質量部以上であってもよい。また、クエン酸第二鉄が無水物換算で100質量部に対して、滑沢剤が、たとえば3質量部以下であってもよい。 40

#### 【0039】

本発明の錠剤は、必要に応じて、コーティング剤でコーティングされていてもよい。

「コーティング剤」としては、医薬製剤の分野で慣用されるコーティング剤を用いることができ、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール等が挙げられる。コーティング剤は、必要に応じてマクロゴール類あるいはトリアセチン等の可塑剤、酸化チタン等の遮光剤、タルク等の付着防止剤など他の添加剤と混合してコーティングに使用しても良い。また、必要に応じてマクロゴール類あるいはトリアセチン等の可塑剤、酸化チタン等の遮光剤など他の添加剤と組み合わせたオパドライII(カラコン社製)などのプレミックスコーティング剤を使用しても良い。

#### 【0040】

10

20

30

40

50

「第15改正日本薬局方溶出試験第1液」とは、塩化ナトリウム2.0gを塩酸7.0mLおよび水に溶かして1000mLとしたものである。

「第15改正日本薬局方溶出試験第2液」とは、リン酸塩緩衝液pH6.8(リン酸二水素カリウム3.40g及び無水リン酸水素二ナトリウム3.55gを水に溶かし、1000mLとする)1容量に水1容量を加えたものである。

「第15改正日本薬局方崩壊試験第1液」とは、「第15改正日本薬局方溶出試験第1液」と同じものである。

本発明の錠剤(I)及び(II)は、第15改正日本薬局方溶出試験法パドル法で第15改正日本薬局方溶出試験第2液を試験液とし、回転数を50回/分とする溶出試験において、溶出時間が30分におけるクエン酸第二鉄の溶出率は、70%以上であることが好ましく、75%以上であることがより好ましい。  
10

第15改正日本薬局方崩壊試験法で、第15改正日本薬局方崩壊試験第1液を試験液とする崩壊試験において、本発明の錠剤(I)及び(II)の崩壊時間は、10分以下が好ましく、5分以下がより好ましい。

#### 【0041】

本発明の錠剤は、例えば、高リン血症の予防、治療等に使用することができる。

#### 【0042】

本発明の錠剤の投与対象は、主にヒトであるが、ヒト以外の哺乳動物(例:マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等)であってもよい。投与量は、投与対象、疾患、症状、投与ルート等により異なる。  
20

#### 【0043】

本発明の錠剤の形状は特に限定されず、例えば、円形錠、異形錠(例えば、カプセル型錠剤(橢円形の錠剤))等が挙げられる。

#### 【0044】

本発明の錠剤の製造方法を次に説明するがこれらに限定されない。

本発明の錠剤(I)の製造方法は、医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄を部分アルファ化デンプンとともに造粒又は混合する工程を含む。その後、自体公知の方法により圧縮成型することにより、本発明の錠剤を製造することができる。

具体的には、以下の方法が例示される。

#### 1. 造粒又は混合工程

クエン酸第二鉄を部分アルファ化デンプンとともに造粒又は混合する。  
30

造粒又は混合方法は特に限定されず、製剤分野において自体公知の方法を用いればよい。造粒の場合は、例えば、流動層造粒等が挙げられる。具体的には、例えば、流動層造粒機等を用いて、精製水に部分アルファ化デンプンを懸濁させた液をクエン酸第二鉄に噴霧しながら造粒することができる。造粒後、乾燥し、乾燥顆粒を得る。得られた乾燥顆粒は、必要により整粒してもよい。また、必要な添加剤を本工程の任意の段階で添加し、造粒又は混合してもよい。

#### 2. 圧縮成型工程

得られた造粒物(例えば、顆粒)又は混合物に、滑沢剤を添加し、圧縮成型して、本発明の錠剤を得ることができる。  
40

錠剤の圧縮成型の方法については、特に限定されないが、例えば、ネジ式万能試験機、ロータリー式打錠機等が用いられる。圧縮成型力は、錠剤に十分な強度を与える程度であれば特に限定されないが、引張強度1N/mm<sup>2</sup>以上が好ましく、引張強度2N/mm<sup>2</sup>以上がより好ましい。具体的には、長径14.8mm、短径6.8mmのカプセル型の錠剤の場合、錠剤硬度60N以上が好ましく、錠剤硬度90N以上がより好ましい。

滑沢剤の添加方法は、内部混合法であってもよく、外部滑沢法であってもよい。また、必要な添加剤を本工程の任意の段階で添加してもよい。さらに、打錠後にコーティング剤によりコーティングしてもよい。

#### 【0045】

本発明の錠剤(I)が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ト  
50

レハロース、及びポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーからなる群より選択される1種又は2種以上を含む場合、該成分は任意の段階及び方法で添加してもよいが、好ましい添加方法として、クエン酸第二鉄を部分アルファー化デンプンと共に造粒して得られた顆粒に、添加する方法が挙げられる。

たとえば、本発明の錠剤(Ⅰ)が、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを含む場合、該成分は任意の段階及び方法で添加してもよいが、好ましい添加方法として、クエン酸第二鉄を部分アルファー化デンプンと共に造粒して得られた顆粒に、さらにポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーを添加して造粒する方法が挙げられる。

## 【0046】

10

本発明の錠剤(Ⅱ)の製造方法は、医薬有効成分としてのクエン酸第二鉄をポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体とともに造粒又は混合する工程を含む。その後、自体公知の方法により圧縮成型することにより、本発明の錠剤を製造することができる。

具体的には、以下の方法が例示される。

## 1. 造粒又は混合工程

クエン酸第二鉄をポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体とともに造粒又は混合する。

20

造粒又は混合方法は特に限定されず、製剤分野において自体公知の方法を用いればよい。造粒の場合は、例えば、流動層造粒等が挙げられる。具体的には、例えば、流動層造粒機等を用いて、精製水にポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体を溶解させた液をクエン酸第二鉄に噴霧しながら造粒ができる。造粒後、乾燥し、乾燥顆粒を得る。得られた乾燥顆粒は、必要により整粒してもよい。また、必要な添加剤を本工程の任意の段階で添加し、造粒又は混合してもよい。

## 2. 圧縮成型工程

得られた造粒物(例えば、顆粒)又は混合物に、滑沢剤を添加し、圧縮成型して、本発明の錠剤を得ることができる。

30

錠剤の圧縮成型の方法については、特に限定されないが、例えば、ネジ式万能試験機、ロー・タリー式打錠機等が用いられる。圧縮成型力は、錠剤に十分な強度を与える程度であれば特に限定されないが、引張強度 $1\text{ N/mm}^2$ 以上が好ましく、引張強度 $1.5\text{ N/mm}^2$ 以上がより好ましい。滑沢剤の添加方法は、内部混合法であってもよく、外部滑沢法であってもよい。また、必要な添加剤を本工程の任意の段階で添加してもよい。さらに、打錠後にコーティング剤によりコーティングしてもよい。

## 【0047】

本発明の錠剤(Ⅱ)が、結晶セルロースを含む場合、該成分は任意の段階及び方法で添加してもよいが、結晶セルロースの好ましい添加方法として、クエン酸第二鉄をポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体と共に造粒して得られた顆粒に、添加する方法が挙げられる。また、クエン酸第二鉄に結晶セルロースを添加して、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体と共に造粒しても良い。

40

たとえば、本発明の錠剤(Ⅱ)が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はカルボキシメチルセルロースを含む場合、該成分は任意の段階及び方法で添加してもよいが、好ましい添加方法として、クエン酸第二鉄をポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体と共に造粒して得られた顆粒に、添加する方法が挙げられる。

## 【0048】

50

次の実施例によって本発明の錠剤の製造方法をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。製造するに際し、添加剤の混合順序及び混合条件は適宜変更してもよい。1錠当たりのクエン酸第二鉄の含有量を変更する場合には、クエン酸第二鉄の質量に従って各添加剤の質量も変更し得る。

なお、ステアリン酸マグネシウムを外部滑沢剤として使用した実施例については、ステアリン酸マグネシウムの分量をゼロとみなした。

#### 【実施例】

##### 【0049】

###### 参考例1-1

部分アルファー化デンプン (Starch 1500G、日本カラコン製) をプロペラミキサーにより精製水中に分散し、ハンディーホモミキサーを用いて均一に分散させた後、精製水を加えて濃度が10質量%の結合液を調製した。 10

##### 【0050】

###### 参考例1-2

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L、日本曹達製) をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が5質量%の結合液を調製した。

##### 【0051】

###### 参考例1-3

アルファー化デンプン (アミコール C、日濱化学製) をプロペラミキサーにより精製水中に分散し、ハンディーホモミキサーを用いて均一に分散させた後、精製水を加えて濃度が5質量%の結合液を調製した。 20

##### 【0052】

###### 参考例1-4

部分アルファー化デンプン (Starch 1500G、日本カラコン製) をプロペラミキサーにより精製水中に分散し、目開き $250\mu\text{m}$ のステンレスふるいで篩過後、精製水を加えて濃度が10質量%の結合液を調製した。

##### 【0053】

###### 実施例1A

クエン酸第二鉄450g(無水物換算で383.9g)を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度70で毎分4~5gの速度で、参考例1-1の結合液135gを噴霧し造粒後、次いで給気温度70で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き $500\mu\text{m}$ のステンレス篩で篩過し、「整粒末a」を得た。 30

得られた「整粒末a」618mgについて、ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方植物性、太平化学産業製)を外部滑沢剤として、50kNネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により圧縮速度 $20\text{mm/min}$ で圧縮圧3、4、5又は7.5kNで成型し、それぞれ $12\text{mm}$ の円形錠を得た。

##### 【0054】

###### 実施例2A

クエン酸第二鉄450g(無水物換算で383.9g)を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、クエン酸第二鉄を適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度60で毎分4~5gの速度で、参考例1-2の結合液270gを噴霧し造粒後、次いで給気温度60で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き $500\mu\text{m}$ のステンレス篩で篩過し、「整粒末b」を得た。 40

得られた「整粒末b」618mgについて、ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方植物性、太平化学産業製)を外部滑沢剤として、50kNネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により圧縮速度 $20\text{mm/min}$ で圧縮圧5、7又は10kNで成型し、それぞれ $12\text{mm}$ の円形錠を得た。

##### 【0055】

###### 実施例3A

10

20

30

40

50

クエン酸第二鉄 450 g (無水物換算で 383.9 g) を転動流動層造粒乾燥機 (M P - 01、パウレック製) に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度 70 度毎分 4 ~ 5 g の速度で、参考例 1 - 1 の結合液 315 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70 度で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、「整粒末 c」を得た。

得られた「整粒末 c」642 mg について、ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により圧縮速度 20 mm / min で圧縮圧 4、5 又は 7.5 k N で成型し、それぞれ 12 mm の円形錠を得た。

#### 【0056】

##### 実施例 4 A

クエン酸第二鉄 450 g (無水物換算で 383.9 g) を転動流動層造粒乾燥機 (M P - 01、パウレック製) に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度 70 度毎分 4 ~ 5 g の速度で、参考例 1 - 3 の結合液 630 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70 度で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、「整粒末 d」を得た。

得られた「整粒末 d」642 mg について、ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により圧縮速度 20 mm / min で圧縮圧 3、4 又は 5 k N で成型し、それぞれ 12 mm の円形錠を得た。

#### 【0057】

##### 試験例 1 A (成型性試験)

錠剤の各圧縮圧における引張強度 (硬度 / 破断面積) を調べるために、実施例 1 A ~ 4 A で得られた錠剤について、錠剤硬度計 (6 D、シュロイニゲル製) により錠剤硬度 (N) を測定し、得られた値を破断面積 (錠剤の直径 (mm) × 錠剤厚み (mm)) で除して引張強度を算出した。

圧縮圧 (kN) に対して引張強度 (N / mm<sup>2</sup>) をプロットした結果を図 1 A 及び 2 A に示す。

#### 【0058】

##### 実施例 5 A

実施例 1 A で得た「整粒末 a」618 mg について、ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により圧縮速度 20 mm / min で引張強度が約 2 N / mm<sup>2</sup> となるような圧縮圧で成型し、12 mm の円形錠 (1錠あたり部分アルファー化デンプン 18 mg 含有) を得た。

#### 【0059】

##### 実施例 6 A

実施例 2 A で得た「整粒末 b」618 mg について、ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により圧縮速度 20 mm / min で引張強度が約 2 N / mm<sup>2</sup> となるような圧縮圧で成型し、12 mm の円形錠 (1錠あたりヒドロキシプロピルセルロース 18 mg 含有) を得た。

#### 【0060】

##### 実施例 7 A

実施例 3 A で得た「整粒末 c」642 mg について、ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により圧縮速度 20 mm / min の条件で引張強度が約 2 N / mm<sup>2</sup> となるような圧縮圧で成型し、12 mm の円形錠 (1錠あたり部分アルファー化デンプン 42 mg 含有) を得た。

#### 【0061】

10

20

30

40

50

実施例 8 A

実施例 4 A で得た「整粒末 d」 642 mg について、ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方 植物性、太平化学産業製）を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機（S C - 50 H J、東京試験機製）により圧縮速度 20 mm / min で引張強度が約 2 N / mm<sup>2</sup> となるような圧縮圧で成型し、12 mm の円形錠（1錠あたりアルファーハイデンプン 42 mg 含有）を得た。

## 【0062】

試験例 2 A（溶出試験）

実施例 5 A ~ 8 A で得られた錠剤について、表 1 A に示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。

## 【0063】

## 【表 1 A】

項目	条件
試料量	1錠（1錠中にクエン酸第二鉄を 600 mg [無水物として 51.8 mg] 含有）
試験法	日局 15、一般試験法「溶出試験法」、パドル法 パドル回転速度：100 rpm
試験液	日局 15、溶出試験第 1 液、500 mL
溶出試験機	自動溶出試験機（N T R - V S 6 P 又は N T R - 6100、富山産業製）
検出器	紫外可視分光光度計（U V - 1600 又は U V - 1700、島津製作所製）
測定波長	334 nm 及び 600 nm

表中、日局 15 は第 15 改正日本薬局方を示す。

## 【0064】

結果を図 3 A 及び 4 A に示す。

## 【0065】

実施例 9 A

クエン酸第二鉄 450 g（無水物換算で 383.9 g）を転動流動層造粒乾燥機（M P - 01、パウレック製）に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるよう風量に設定し、給気温度 70 度毎分 4 ~ 5 g の速度で、参考例 1 - 1 の結合液 225 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70 度で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、「整粒末 e」を得た。

得られた「整粒末 e」 630 mg について、ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方 植物性、太平化学産業製）を外部滑沢剤として、50 kN ネジ式万能試験機（S C - 50 H J、東京試験機製）により圧縮速度 20 mm / min で引張強度が約 2 N / mm<sup>2</sup> となるような圧縮圧で成型し、12 mm の円形錠（1錠あたり部分アルファーハイデンプン 30 mg 含有）を得た。

## 【0066】

実施例 10 A

クエン酸第二鉄 450 g（無水物換算で 383.9 g）を転動流動層造粒乾燥機（M P - 01、パウレック製）に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるよう風量に設定し、給気温度 70 度毎分 4 ~ 5 g の速度で、参考例 1 - 1 の結合液 675 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70 度で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、「整粒末 f」を得た。

得られた「整粒末 f」 690 mg について、ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方

10

20

30

40

50

植物性、太平化学産業製)を外部滑沢剤として、50kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により圧縮速度20mm/minで錠剤硬度が約140Nとなるような圧縮圧で成型し、それぞれ長径17.5mm、短径8mmのカプセル型錠剤(1錠あたり部分アルファー化デンプン90mg含有)を得た。

## 【0067】

実施例11A

クエン酸第二鉄450g(無水物換算で383.9g)を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れクエン酸第二鉄が適度な流動状態となるよう風量に設定し、給気温度70°で毎分4~5gの速度で、参考例1-1の結合液450gを噴霧し造粒後、次いで給気温度70°で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き500μmのステンレス篩で篩過し、「整粒末g」483.9gを得た。  
10

得られた「整粒末g」462g及びステアリン酸マグネシウム4.76g(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)をターブラーミキサーを用いて2L容器中で3分間混合し、打錠末を得た。この打錠末をロータリー式打錠機(コレクト12HUK、菊水製作所製)で錠剤硬度が140~150Nとなるような圧縮圧で成型し、長径17.5mm、短径8mmのカプセル型錠剤(1錠あたり部分アルファー化デンプン60mg含有)を得た。

## 【0068】

実施例1A~4A、6A、8Aの錠剤の成分組成を表2Aに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース又はアルファー化デンプンの質量を表3Aに示す。  
20

## 【0069】

## 【表2A】

成 分	実施例1A	実施例2A	実施例3A	実施例4A	実施例6A	実施例8A
クエン酸第二鉄	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0
クエン酸第二鉄(無水物換算)	(511.8)	(511.8)	(511.8)	(511.8)	(511.8)	(511.8)
部分アルファー化デンプン	18.0	—	42.0	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	—	18.0	—	—	18.0	—
アルファー化デンプン	—	—	—	42.0	—	42.0
ステアリン酸マグネシウム	*	*	*	*	*	*
錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量)	618.0	618.0	642.0	642.0	618.0	642.0
錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)	529.8	529.8	553.8	553.8	529.8	553.8

\*:ステアリン酸マグネシウムを外部滑沢剤として使用した場合、分量をゼロとみなした。

表中の数値は1錠中処方量(mg)を示す。

## 【0070】

【表 3 A】

	実施例1A	実施例2A	実施例3A	実施例4A	実施例6A	実施例8A	
素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%) (*1)	96.6	96.6	92.4	92.4	96.6	92.4	
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはアルファー化デンプンの質量(*2)	3.5	3.5	8.2	8.2	3.5	8.2	10

\*1: [クエン酸第二鉄(無水物換算)/錠剤計(クエン酸第二鉄の水分を除いた質量)] × 100

\*2: [部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはアルファー化デンプン/クエン酸第二鉄(無水物換算)] × 100

## 【0071】

実施例5A、7A、9A～11Aの錠剤の成分組成を表4Aに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分アルファー化デンプンの質量を表5Aに示す。

20

## 【0072】

【表4A】

成 分	実施例5A	実施例9A	実施例7A	実施例11A	実施例10A
クエン酸第二鉄	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0
クエン酸第二鉄(無水物換算)	(511.8)	(511.8)	(511.8)	(511.8)	(511.8)
部分アルファー化デンプン	18.0	30.0	42.0	60.0	90.0
ステアリン酸マグネシウム	*	*	*	6.8	*
錠剤計(クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量)	618.0	630.0	642.0	666.8	690.0
錠剤計(クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)	529.8	541.8	553.8	578.6	601.8

\*: ステアリン酸マグネシウムを外部滑沢剤として使用した場合、分量をゼロとみなした。

40

表中の数値は1錠中処方量(mg)を示す。

## 【0073】

【表 5 A】

	実施例5A	実施例9A	実施例7A	実施例11A	実施例10A
素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)(*1)	96.6	94.5	92.4	88.5	85.0
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分アルファーア化デンプンの質量(*2)	3.5	5.9	8.2	11.7	17.6

\*1: [クエン酸第二鉄(無水物換算) / 錠剤 計 (クエン酸第二鉄の水分を除いた質量) ] × 100

\*2: [部分アルファーア化デンプン / クエン酸第二鉄(無水物換算) ] × 100

#### 【0074】

##### 試験例3A

実施例5A、7A、9A、10A、11Aで得た錠剤について、試験例2Aの表1Aに示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。溶出試験の結果を図5Aに示す。

#### 【0075】

##### 実施例12A

クエン酸第二鉄 19.2757 kg (無水物換算で 16.5 kg) を流動層造粒乾燥機 (WSG-60、パウレック製) に入れクエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度 70°で毎分 170 ~ 200 g の速度で、参考例1-4の結合液 19800 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70°で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒をスクリーンミル (U20型、パウレック製) により目開き 1143 μm のスクリーンで篩過した。

上記操作を 3 回繰り返した後、混合して、「整粒末 h」を得た。

得られた「整粒末 h」 62.0441 kg に、ステアリン酸カルシウム 1300.4 g を添加し、混合し、得られた混合物をロータリー式打錠機 (コレクト12HUK、菊水製作所製) で錠剤硬度が 150 N 以上となるような圧縮圧で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤) を得た。

素錠 10.38 kg について、オパドライII (日本カラコン製) 1770 g、黄色三二酸化鉄 30 g、精製水 10200 g を混合して得たコーティング液で自動コーティング機 (HCT-60N、フロイント産業製) によりコーティングし、1錠あたり約 30 mg のコーティング層を施した錠剤を得た。

実施例12Aの錠剤の成分組成を表6Aに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分アルファーア化デンプンの質量を表7Aに示す。

#### 【0076】

10

20

30

40

【表 6 A】

成 分	実施例 12A	
クエン酸第二鉄	584.1	
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(500.0)	
部分アルファー化デンプン	60.0	10
ステアリン酸カルシウム	13.5	
素錠 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	657.6	
素錠 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	573.5	
オパドライ II	29.5	
黄色三二酸化鉄	0.5	
コーティング皮膜 計	30.0	20

表中の数値は1錠中処方量 (mg) を示す。

【0077】

【表 7 A】

	実施例 12A	
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量 (%) (*1)	87.2	30
クエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対する部分アルファー化 デンプンの質量 (*2)	12.0	

\*1 : [クエン酸第二鉄（無水物換算） / 素錠 計（クエン酸第二鉄の水分を除いた質量）] × 100

\*2 : [部分アルファー化デンプン / クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

【0078】

#### 試験例 4 A

実施例 12 A で得られた錠剤（コーティング錠）について、表 8 A に示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。

【0079】

40

【表 8 A】

項目	条件
試料量	1錠（1錠中にクエン酸第二鉄を無水物換算で500mg含有）
試験法	日局15、一般試験法「溶出試験法」、パドル法 パドル回転速度：100rpm
試験液	日局15、溶出試験第2液、900mL
溶出試験機	自動溶出試験機（NTR-VS6P、富山産業製）
検出器	紫外可視分光光度計（UV-1700、島津製作所製）
測定波長	360nm及び600nm

表中、日局15は第15改正日本薬局方を示す。

## 【0080】

結果を図6Aに示す。

## 【0081】

実施例13A

クエン酸第二鉄17.667kg（無水物換算で15kg）を流動層造粒乾燥機（WSG-60、パウレック製）に入れクエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度70で毎分120～170gの速度で、参考例1-4の結合液18000gを噴霧し造粒後、次いで給気温度70で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒をスクリーンミル（U20型、パウレック製）により目開き813μmのスクリーンで篩過した。

上記操作を2回繰り返した後、混合して、「整粒末i」を得た。

得られた「整粒末i」27.9027kgに、ステアリン酸カルシウム607.5gを添加し、混合し、「打錠末j」を得た。

得られた「打錠末j」662.4mgについて、50kNネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠（カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファ化デンプン60mg含有）を得た。

## 【0082】

実施例14A

実施例13Aで得られた「打錠末j」7.618g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-11、信越化学工業製）0.345gをターブラーミキサーを用いて50mL容器中で3分間混合し、「打錠末k」を得た。

この「打錠末k」692.4mgについて、50kNネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠（カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファ化デンプン60mg及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30mg含有）を得た。

## 【0083】

実施例15A

実施例13Aで得られた「打錠末j」7.618g及び結晶セルロース（セオラスKG-1000、旭化成ケミカルズ製）0.690gをターブラーミキサーを用いて50mL容器中で3分間混合し、「打錠末l」を得た。

この「打錠末l」722.4mgについて、50kNネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠（カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファ化デンプン60mg及び結晶セルロース60mg含有）を得た。

## 【0084】

10

20

30

40

50

実施例 13A ~ 15A の錠剤の成分組成を表 9A に示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する部分アルファー化デンプンの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び結晶セルロースの質量を表 10A に示す。

【0085】

【表 9A】

成 分	実施例 13A	実施例 14A	実施例 15A
クエン酸第二鉄	588.9	588.9	588.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(500.0)	(500.0)	(500.0)
部分アルファー化デンプン	60.0	60.0	60.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	30.0	—
結晶セルロース	—	—	60.0
ステアリン酸カルシウム	13.5	13.5	13.5
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	662.4	692.4	722.4
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	573.5	603.5	633.5

表中の数値は 1 錠中処方量 (mg) を示す。

【0086】

【表 10A】

	実施例 13A	実施例 14A	実施例 15A
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%） (*1)	87.2	82.8	78.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する部分アルファー化デンプンの質量（%） (*2)	12.0	12.0	12.0
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロースの質量（%） (*3)	—	6.0	12.0

\*1 : [クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）] × 100

\*2 : [部分アルファー化デンプン／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*3 : [低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

【0087】

#### 試験例 5A（成型性試験）

実施例 13A ~ 15A で得た錠剤について、肉眼による目視検査によりひび割れの有無を確認した。また錠剤硬度計（6D、シュロイニゲル製）により錠剤硬度を測定した。表 11A に成型性試験の結果を示す。

【0088】

【表 11A】

	実施例 13A	実施例 14A	実施例 15A
ひび割れが認められた割合	100%	0%	40%
錠剤硬度	96N	166N	144N

【0089】

#### 実施例 16A

クエン酸第二鉄 497.1 g（無水物換算で 425 g）を転動流動層造粒乾燥機（MP-01、パウレック製）に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度 70 度毎分 4 ~ 5 g の速度で、参考例 1 - 1 の結合液 510 g を噴霧し

10

20

30

40

50

造粒後、次いで給気温度70℃で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き710μmのステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。得られた整粒末10.3168g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-11、信越化学工業製)0.96gをターブラーミキサーを用いて50mL容器中で5分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)0.216gを加えてターブラーミキサーで3分間混合し、「打錠末m」を得た。

この「打錠末m」718.3mgについて、50kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠(カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファー化デンプン60mg及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60mg含有)を得た。

10

#### 【0090】

##### 参考例2

トレハロース(トレハロースP 旭化成ケミカルズ製)35g及び部分アルファー化デンプン(Starach 1500G、日本カラコン製)70gをプロペラミキサーにより精製水中に溶解あるいは分散した後、精製水を加えて700gとした。この液を目開き250μmのステンレスふるいで篩過し、結合液を調製した。

#### 【0091】

##### 実施例17A

クエン酸第二鉄438.6g(無水物換算で375g)を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるよう風量に設定し、給気温度70℃で毎分5~6.5gの速度で、参考例2の結合液450gを噴霧し造粒後、次いで給気温度70℃で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き500μmのステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。得られた整粒末10.7968g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-11、信越化学工業製)0.48gをターブラーミキサーを用いて50mL容器中で5分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)0.216gを加えてターブラーミキサーで3分間混合し、「打錠末n」を得た。

20

この「打錠末n」718.3mgについて、50kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠(カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファー化デンプン60mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30mg及びトレハロース30mg含有)を得た。

30

#### 【0092】

##### 参考例3

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー(Kollidon IR、BASF製)35g及び部分アルファー化デンプン(Starach 1500G、日本カラコン製)70gをプロペラミキサーにより精製水中に溶解あるいは分散した後、精製水を加えて700gとした。この液を目開き250μmのステンレスふるいで篩過し、結合液を調製した。

#### 【0093】

40

##### 実施例18A

クエン酸第二鉄448.1g(無水物換算で375g)を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるよう風量に設定し、給気温度70℃で毎分5~6gの速度で、参考例3の結合液450gを噴霧し造粒後、次いで給気温度70℃で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き500μmのステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。得られた整粒末15.1228g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-11、信越化学工業製)0.66gをターブラーミキサーを用いて50mL容器中で5分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)0.297gを加えてターブラーミキサーで3分間混合し、「打錠末o」を得た。

50

この「打錠末o」 730.9mgについて、50kN ネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠（カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファー化デンプン60mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30mg及びポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー30mg含有）を得た。

#### 【0094】

##### 参考例4

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（Kollidic oil IR、BASF製）をプロペラミキサーにより精製水中に溶解させた後、精製水を加えて濃度が10質量%の結合液を調製した。 10

#### 【0095】

##### 実施例19A

クエン酸第二鉄448.1g（無水物換算で375g）を転動流動層造粒乾燥機（MP-01、パウレック製）に入れ、クエン酸第二鉄が適度な流動状態となるよう風量に設定し、給気温度70で毎分5~6gの速度で、参考例1-4の結合液225gを噴霧し、次いで参考例4の結合液225gを噴霧して造粒後、さらに給気温度70で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒を目開き500μmのステンレス篩で篩過し、「整粒末p」を得た。

得られた「整粒末p」 13.148g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-11、信越化学工業製）1.2gをターブラーミキサーを用いて50mL容器中で5分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム（日本薬局方 植物性、太平化学産業製）0.27gを加えてターブラーミキサーで3分間混合し、「打錠末q」を得た。 20

この「打錠末q」 730.9mgについて、50kN ネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠（カプセル型錠剤、1錠あたり部分アルファー化デンプン30mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60mg及びポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー30mg含有）を得た。

#### 【0096】

実施例16A~19Aの錠剤の成分組成を表12Aに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する部分アルファー化デンプンの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び結晶セルロースの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するトレハロースの質量及びクエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量を表13Aに示す。 30

#### 【0097】

##### 【表12A】

成 分	実施例16A	実施例17A	実施例18A	実施例19A
クエン酸第二鉄	584.8	584.8	597.4	597.4
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)
部分アルファー化デンプン	60.0	60.0	60.0	30.0
トレハロース	—	30.0	—	—
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	—	—	30.0	30.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	60.0	30.0	30.0	60.0
結晶セルロース	—	—	—	—
ステアリン酸カルシウム	13.5	13.5	13.5	13.5
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	718.3	718.3	730.9	730.9
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	633.5	633.5	633.5	633.5

表中の数値は1錠中処方量(mg)を示す。

40

50

【0098】

【表13A】

	実施例16A	実施例17A	実施例18A	実施例19A
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%） (*1)	78.9	78.9	78.9	78.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する部分アルファー化デンプンの質量（*2）	12.0	12.0	12.0	6.0
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するトレハロースの質量（*3）	—	6.0	—	—
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量（*4）	—	—	6.0	6.0
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロースの質量（*5）	12.0	6.0	6.0	12.0

\*1：[クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）]×100

\*2：[部分アルファー化デンプン／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

\*3：[トレハロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

\*4：[ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

\*5：[低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

【0099】

試験例6A（成型性試験）

実施例16A～19Aで得られた錠剤について、実体顕微鏡（S Z H、オリンパス製）により、倍率15倍でひび割れの有無を確認した。また、錠剤硬度計（6D、シュロイニゲル製）により錠剤硬度を測定した。

【0100】

試験例7A（崩壊試験）

実施例16A～19Aで得られた錠剤について、表14Aに示した条件で崩壊試験を行い、崩壊特性を評価した。

【0101】

【表14A】

項目	条件
試料量	1錠（1錠中にクエン酸第二鉄を無水物換算で500mg含有）
試験法	日局15、一般試験法「崩壊試験法」
試験液	日局15、崩壊試験第1液
補助盤	なし
崩壊試験機	自動崩壊試験機（NT-2HS、富山産業製）

表中、日局15は第15改正日本薬局方を示す。

【0102】

試験例6A及び7Aの結果を表15Aに示す。

【0103】

10

20

30

40

【表 15 A】

	実施例16A	実施例17A	実施例18A	実施例19A
ひび割れが認められた割合	60%	10%	30%	10%
錠剤硬度	195N	227N	192N	215N
崩壊時間	0.8分	2.0分	4.0分	3.6分

## 【0104】

10

実施例20A

クエン酸第二鉄 23.476 kg (無水物換算で 20 kg) を流動層造粒乾燥機 (WSG - 60、パウレック製) に入れクエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度 70 度毎分 170 ~ 230 g の速度で、参考例 1 - 4 の結合液 24000 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70 度で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒をスクリーンミル (U20型、パウレック製) により目開き 1143 μm のスクリーンで篩過し、「整粒末 r」を得た。

クエン酸第二鉄 46.952 kg (無水物換算で 40 kg) を流動層造粒乾燥機 (WSG - 60、パウレック製) に入れクエン酸第二鉄が適度な流動状態となるような風量に設定し、給気温度 70 度毎分 130 ~ 250 g の速度で、参考例 1 - 4 の結合液 48000 g を噴霧し造粒後、次いで給気温度 70 度で乾燥し、乾燥顆粒を得た。得られた乾燥顆粒をスクリーンミル (U20型、パウレック製) により目開き 1143 μm のスクリーンで篩過し、「整粒末 s」を得た。

20

得られた「整粒末 r」 24.6610 kg 及び「整粒末 s」 25.7972 kg に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH - 11、信越化学工業製) 2340 g を添加し、W型混合機 (W - 200、徳寿工作所製) で毎分 26 回転で 277 秒混合した後、次いでステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 1053 g を加えて、W型混合機 (W - 200、徳寿工作所製) で毎分 26 回転で 92 秒混合し、打錠末を得た。

得られた打錠末をロータリー式打錠機 (コレクト 12 HUK、菊水製作所製) で錠剤硬度が 150 N 以上となるような圧縮圧で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤) を得た。

30

## 【0105】

実施例21A

実施例 20A で得た素錠 11.0916 kg について、ヒプロメロース (TC - 5M、信越化学工業製) 1080 g、酸化チタン (Titanium (IV) Oxide extra pure、メルク製) 360 g、タルク (ハイフィラー #17、松村産業製) 180 g、マクロゴール 6000 (マクロゴール 6000P、日油製) 180 g、精製水 12600 g を混合して得たコーティング液で自動コーティング機 (HCT - 60N、フロイント産業製) によりコーティングし、1錠あたり約 25 mg のコーティング層を施した錠剤を得た。

40

## 【0106】

実施例22A

実施例 19A で得た「整粒末 p」 361.57 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH - 11、信越化学工業製) 33.0 g をターブラーミキサーを用いて 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 7.425 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。この打錠末をロータリー式打錠機 (コレクト 12 HUK、菊水製作所製) で錠剤硬度が 150 N 以上となるような圧縮圧で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤) を得た。

50

## 【0107】

実施例23A

実施例22Aで得た素錠146.2gについて、ヒプロメロース(TC-5M、信越化学工業製)30g、酸化チタン(Titanium(IV) Oxide extra pure、メルク製)10g、タルク(ハイフィラー#17、松村産業製)5g、マクロゴール6000(マクロゴール6000P、日油製)5g、精製水350gを混合して得たコーティング液で自動コーティング機(HC-LABO、フロイント産業製)によりコーティングし、1錠あたり約25mgのコーティング層を施した錠剤を得た。

実施例20A～23Aの錠剤の成分組成を表16Aに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)、クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分アルファー化デンプンの質量、クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び結晶セルロースの質量を表17Aに示す。

## 【0108】

## 【表16A】

成分	実施例20A	実施例21A	実施例22A	実施例23A
クエン酸第二鉄	586.9	586.9	597.4	597.4
クエン酸第二鉄(無水物換算)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)
部分アルファー化デンプン	60.0	60.0	30.0	30.0
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	—	—	30.0	30.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	30.0	60.0	60.0
結晶セルロース	—	—	—	—
ステアリン酸カルシウム	13.5	13.5	13.5	13.5
錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量)	690.4	690.4	730.9	730.9
錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)	603.5	603.5	633.5	633.5
ヒプロメロース	—	15.0	—	15.0
酸化チタン	—	5.0	—	5.0
タルク	—	2.5	—	2.5
マクロゴール6000	—	2.5	—	2.5
コーティング皮膜 計	—	25.0	—	25.0

表中の数値は1錠中処方量(mg)を示す。

## 【0109】

## 【表17A】

	実施例20A	実施例21A	実施例22A	実施例23A
素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%) (*1)	82.9	82.9	78.9	78.9
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する部分 アルファー化デンプンの質量(*2)	12.0	12.0	6.0	6.0
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するポリ ビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフト コポリマーの質量(*3)	—	—	6.0	6.0
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する低置 換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロー スの質量(*4)	6.0	6.0	12.0	12.0

\*1:[クエン酸第二鉄(無水物換算)/錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)]×100

\*2:[部分アルファー化デンプン/クエン酸第二鉄(無水物換算)]×100

\*3:[ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー/クエン酸第二鉄(無水物換算)]  
×100

\*4:[低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロース/クエン酸第二鉄(無水物換算)]×100

## 【0110】

10

20

30

40

50

試験例 8 A

実施例 17 A、18 A、20 A、22 A で得られた錠剤（素錠）について、表 8 A に示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。

結果を図 7 A に示す。

【0111】

試験例 9 A

実施例 21 A、23 A で得られた錠剤（コーティング錠）について、表 8 A に示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。

結果を図 8 A に示す。

【0112】

試験例 10 A

実施例 12 A で得られた錠剤（コーティング錠）について、表 18 A に示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。

【0113】

【表 18 A】

試料量	1錠（1錠中にクエン酸第二鉄を無水物換算で 500 mg 含有）
方法	日局 15、一般試験法 溶出試験法 第 2 法（パドル法）
条件	パドル回転数 50 rpm
	試験液 日局 15、溶出試験第 2 液、900 mL
	クエン酸第二鉄 定量方法 1,10-フェナントロリンにより発色させ、吸光度を測定する。
溶出試験機	自動溶出試験機（NTR-6100A、富山産業製）

表中、日局 15 は第 15 改正日本薬局方を示す。

【0114】

結果を図 9 A に示す。

【0115】

実施例 1 B

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L、日本曹達製）をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が 5 質量 % の結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g（無水物換算で 375 g）を転動流動層造粒乾燥機（MP-01、パウレック製）に入れ、上記結合液 450 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 13.8028 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC-LH-11、信越化学工業製）1.32 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム（日本薬局方 植物性、太平化学産業製）0.297 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠（カプセル型錠剤、1錠あたりヒドロキシプロピルセルロース 30 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有）を得た。

【0116】

実施例 2 B

ヒプロメロース（TC-5R、信越化学工業製）をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が 5 質量 % の結合液を調製した。

10

20

30

40

50

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (M P - 01、パウレック製) に入れ、上記結合液 450 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 13.8028 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H - 11、信越化学工業製) 1.32 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.297 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりヒプロメロース 30 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有) を得た。  
10

#### 【0117】

##### 実施例 3 B

ポリビニルピロリドン K 30 (K o l l i d o n 30、B A S F 製) をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が 10 質量 % の結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (M P - 01、パウレック製) に入れ、上記結合液 450 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 14.4628 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H - 11、信越化学工業製) 1.32 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.297 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 730.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルピロリドン K 30 60 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有) を得た。  
20

#### 【0118】

##### 実施例 4 B

ポリビニルピロリドン K 90 (K o l l i d o n 90 F、B A S F 製) をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が 4 質量 % の結合液を調製した。  
30

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (M P - 01、パウレック製) に入れ、上記結合液 562.5 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 12.548 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H - 11、信越化学工業製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (S C - 50 H J、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルピロリドン K 90 30 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有) を得た。  
40

#### 【0119】

##### 実施例 5 B

アルファー化デンプン (アミコール C、日濱化学製) をプロペラミキサーにより精製水中に分散し、精製水を加えて濃度が 5 質量 % の結合液を調製した後、目開き 250 μm のステンレスふるいで篩過した。

クエン酸第二鉄 438.6 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (M P - 01、パウレック製) に入れ、上記結合液 450 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 710 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 9.8368 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C L H - 11、信越  
50

化学工業製) 0.96 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.216 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 68.3 mg について、50 kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりアルファー化デンプン 30 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有)を得た。

#### 【0120】

##### 実施例 6 B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー(Kollidon IR、BASF 製)をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が 15 質量% の結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 497.1 g (無水物換算で 425 g) を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、上記結合液 340 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 710 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 14.1856 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.32 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.297 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 718.3 mg について、50 kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 60 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有)を得た。

#### 【0121】

##### 実施例 7 B

ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(PovaCoAT Type: F、大同化成工業製)をプロペラミキサーにより精製水に溶解し、濃度が 5 質量% の結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、上記結合液 270 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 12.308 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 688.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 18 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有)を得た。

#### 【0122】

実施例 1 B ~ 7 B の錠剤の成分組成を表 1 B に示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン K30 及び K90、アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーあるいはポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量を表 2 B に示す。

#### 【0123】

10

20

30

40

50

【表1B】

成 分	実施例1B	実施例2B	実施例3B	実施例4B	実施例5B	実施例6B	実施例7B
クエン酸第二鉄	597.4	597.4	597.4	597.4	584.8	584.8	597.4
クエン酸第二鉄(無水物換算)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)
ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	—	—	—	—	—	—
ヒプロメロース	—	30.0	—	—	—	—	—
ポリビニルビロリドン K30	—	—	60.0	—	—	—	—
ポリビニルビロリドン K90	—	—	—	30.0	—	—	—
アルファー化デンプン	—	—	—	—	30.0	—	—
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	—	—	—	—	—	60.0	—
ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体	—	—	—	—	—	—	18.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
ステアリン酸カルシウム	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5
錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量)	700.9	700.9	730.9	700.9	688.3	718.3	688.9
錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)	603.5	603.5	633.5	603.5	603.5	633.5	591.5

表中の数値は1錠中処方量(mg)を示す。

## 【0124】

【表2B】

	実施例1B	実施例2B	実施例3B	実施例4B	実施例5B	実施例6B	実施例7B
素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%) (*1)	82.9	82.9	78.9	82.9	82.9	78.9	84.5
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルビロリドン(K30およびK90)、アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーあるいはポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量(*2)	6.0	6.0	12.0	6.0	6.0	12.0	3.6
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量(*3)	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0

\*1 : [クエン酸第二鉄(無水物換算) / 錠剤 計(クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)] × 100

\*2 : [ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルビロリドン(K30およびK90)、アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーあるいはポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 / クエン酸第二鉄(無水物換算)] × 100

\*3 : [低置換度ヒドロキシプロピルセルロース / クエン酸第二鉄(無水物換算)] × 100

## 【0125】

実施例8B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー(Kollie coat IR、BASF製)21.0 g 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(POVACOAT Type:F、大同化成工業製)14.0 g を精製水315.0 g に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄448.1 g(無水物換算で375 g)を転動流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック製)に入れ、上記結合液225 gを噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き500 μmのステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末12.548 g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC LH-11、信越化学工業製)1.2 gをターブラミキサーを用いて50 mL容器中で5分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)0.27 gを加えてターブラミキサーで3分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末700.9 mgについて、50 kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度20 mm/minで圧縮圧10 kNで成型し、長径17.5 mm、短径8 mmの素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー18 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体12 mg及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60 mg含有)を得た。

## 【0126】

実施例9B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー(Kollie coat IR、BASF製)6.0 g 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタク

10

20

30

40

50

リル酸メチル共重合体 (POVACOAT Type : F、大同化成工業製) 12.0 g を精製水 282.0 g に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (MP-01、パウレック製) に入れ、上記結合液 225 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 12.308 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 688.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 6 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 12 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有) を得た。  
10

#### 【0127】

##### 実施例 10B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー (Kollie coat IR、BASF 製) 14.0 g 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (POVACOAT Type : F、大同化成工業製) 7.0 g を精製水 329.0 g に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (MP-01、パウレック製) に入れ、上記結合液 225 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 12.308 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 688.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 12 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有) を得た。  
20

#### 【0128】

##### 実施例 11B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー (Kollie coat IR、BASF 製) 21.0 g 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (POVACOAT Type : F、大同化成工業製) 7.0 g を精製水 322.0 g に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g (無水物換算で 375 g) を転動流動層造粒乾燥機 (MP-01、パウレック製) に入れ、上記結合液 225 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 31.07 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-11、信越化学工業製) 3.0 g をターブラーミキサーを用いて 100 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.675 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 694.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 m  
30  
40  
50

mの素錠（カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 18 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有）を得た。

#### 【0129】

##### 実施例 12B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（Kollieic o a t I R、BASF 製）28.0 g 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（POVACOAT Type F、大同化成工業製）7.0 g を精製水 315.0 g に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 448.1 g（無水物換算で 375 g）を転動流動層造粒乾燥機（MP-01、パウレック製）に入れ、上記結合液 225 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。該整粒末 12.548 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC LH-11、信越化学工業製）1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム（日本薬局方 植物性、太平化学産業製）0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠（カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有）を得た。

#### 【0130】

実施例 8B～12B の錠剤の成分組成を表 3B に示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）及びクエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーあるいはポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量を表 4B に示す。

#### 【0131】

##### 【表 3B】

成 分	実施例 8B	実施例 9B	実施例 10B	実施例 11B	実施例 12B
クエン酸第二鉄	597.4	597.4	597.4	597.4	597.4
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー	18.0	6.0	12.0	18.0	24.0
ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	12.0	12.0	6.0	6.0	6.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
ステアリン酸カルシウム	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	700.9	688.9	688.9	694.9	700.9
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	603.5	591.5	591.5	597.5	603.5

表中の数値は 1 錠中処方量 (mg) を示す。

#### 【0132】

【表 4 B】

	実施例 8B	実施例 9B	実施例 10B	実施例 11B	実施例 12B
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%） (*1)	82.9	84.5	84.5	83.7	82.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマーの質量（*2）	3.6	1.2	2.4	3.6	4.8
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体の質量（*3）	2.4	2.4	1.2	1.2	1.2
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低 置換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量（*4）	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0

\*1 : [クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）] × 100

\*2 : [ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*3 : [ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*4 : [低置換度ヒドロキシプロピルセルロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

## 【0133】

試験例 1B（整粒末粗比容）

実施例 1B ~ 12B で得られた整粒末について、容量 100 mL のステンレス製測定用容器内にあふれるまで流下させた。続いて、容器の上部に堆積した過剰量の整粒末を注意深くすり落とし、整粒末 100 mL 分の質量を測定した。

## 【0134】

試験例 2B（成型性試験）

実施例 1B ~ 12B で得られた錠剤について、実体顕微鏡（SZH、オリンパス製）により、倍率 15 倍でひび割れの有無を確認した。また、錠剤硬度計（6D、シュロイニゲル製）により錠剤硬度を測定した。

## 【0135】

試験例 3B（崩壊試験）

実施例 1B ~ 12B で得られた錠剤について、表 5B に示した条件で崩壊試験を行い、崩壊特性を評価した。

## 【0136】

## 【表 5B】

項目	条件
試料量	1錠（1錠中にクエン酸第二鉄を無水物換算で 500 mg 含有）
試験法	日局 15、一般試験法「崩壊試験法」
試験液	日局 15、崩壊試験第 1 液
補助盤	なし
崩壊試験機	崩壊試験機（NT-2HS、富山産業製）

表中、日局 15 は第 15 改正日本薬局方を示す。

## 【0137】

試験例 1B、2B 及び 3B の結果を表 6B に示す。

## 【0138】

10

20

30

40

【表 6 B】

	実施例 1 B	実施例 2 B	実施例 3 B	実施例 4 B	実施例 5 B	実施例 6 B	実施例 7 B	実施例 8 B	実施例 9 B	実施例 10 B	実施例 11 B	実施例 12 B
整粒末粗比容 (mL/g)	1.74	2.54	2.74	3.09	2.62	2.29	3.00	3.10	2.79	2.44	2.71	2.92
錠剤硬度(N)	141	128	179	184	212	194	192	230	193	184	202	215
ひび割れが 認められた割合 (10錠あたり)	3/10	2/10	9/10	9/10	4/10	0/10	0/10	0/10	3/10	5/10	1/10	1/10
崩壊時間(分)	1.4	2.6	4.2	30	0.7	6.4	1.6	4.3	1.5	1.2	2.9	3.8

## 【0139】

10

実施例 13 B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー (Kollie coat IR、BASF 製) 1600 g 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (POVACOAT Type: F、大同化成工業製) 400 g を精製水 24667 g に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄 17922 g (無水物換算で 15000 g) を流動層造粒乾燥機 (WSG-30、パウレック製) に入れ、上記結合液 12000 g を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒を目開き 500 μm のステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。

## 【0140】

20

実施例 14 B

実施例 13 B で得られた整粒末 12.548 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。

得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg 含有) を得た。

30

## 【0141】

実施例 15 B

実施例 13 B で得られた整粒末 13.8028 g 及びカルボキシメチルセルロース (NS-300、ニチリン化学工業製) 1.32 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.297 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及びカルボキシメチルセルロース 60 mg 含有) を得た。

40

## 【0142】

実施例 16 B

実施例 13 B で得られた整粒末 25.096 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.68 g 及び結晶セルロース (セオラス KG-1000、旭化成ケミカルズ製) 0.72 g をターブラーミキサーを用いて 100 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.54 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、

50

打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 42 mg 及び結晶セルロース 18 mg 含有) を得た。

#### 【0143】

##### 実施例 17 B

実施例 13 B で得られた整粒末 25.096 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-11、信越化学工業製) 1.20 g 及び結晶セルロース (セオラス KG-1000、旭化成ケミカルズ製) 1.20 g をターブラーミキサーを用いて 100 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方植物性、太平化学産業製) 0.54 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 42 mg 及び結晶セルロース 18 mg 含有) を得た。

#### 【0144】

##### 実施例 18 B

実施例 13 B で得られた整粒末 12.548 g 及びクロススポビドン (Kolidon CL、BASF 製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製)

0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及びクロススポビドン 60 mg 含有) を得た。

#### 【0145】

##### 実施例 19 B

実施例 13 B で得られた整粒末 12.548 g 及び部分アルファー化でんぶん (Star ch 1500 G、日本カラコン製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠 (カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及び部分アルファー化でんぶん 60 mg 含有) を得た。

#### 【0146】

##### 実施例 20 B

実施例 13 B で得られた整粒末 12.548 g 及びアルファー化でんぶん (SWELS TAR PD-1、旭化成ケミカルズ製) 1.2 g をターブラーミキサーを用いて 50 mL 容器中で 5 分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム (日本薬局方 植物性、太平化学産業製) 0.27 g を加えてターブラーミキサーで 3 分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末 700.9 mg について、50 kN ネジ式万能試験機 (SC-50HJ、東京試験機製) により、圧縮速度 20 mm/min で圧縮圧 10 kN で成型し、長

10

20

30

40

50

径 17.5 mm、短径 8 mm の素錠（カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 24 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 6 mg 及びアルファー化でんぶん 60 mg 含有）を得た。

実施例 14B ~ 20B の錠剤の成分組成を表 7B に示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）及びクエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度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、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化でんぶんあるいはアルファー化でんぶんの質量を表 8B に示す。  
10

### 【0147】

#### 【表 7B】

成 分	実施例 14B	実施例 15B	実施例 16B	実施例 17B	実施例 18B	実施例 19B	実施例 20B
クエン酸第二鉄	597.4	597.4	597.4	597.4	597.4	597.4	597.4
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	60.0	—	42.0	30.0	—	—	—
カルボキシメチルセルロース	—	60.0	—	—	—	—	—
結晶セルロース	—	—	18.0	30.0	—	—	—
クロスポビドン	—	—	—	—	60.0	—	—
部分アルファー化でんぶん	—	—	—	—	—	60.0	—
アルファー化でんぶん	—	—	—	—	—	—	60.0
ステアリン酸カルシウム	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	700.9	700.9	700.9	700.9	700.9	700.9	700.9
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	603.5	603.5	603.5	603.5	603.5	603.5	603.5

表中の数値は1錠中処方量(mg)を示す。

### 【0148】

#### 【表 8B】

素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）	実施例 14B	実施例 15B	実施例 16B	実施例 17B	実施例 18B	実施例 19B	実施例 20B
(*)1	82.9	82.9	82.9	82.9	82.9	82.9	82.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量（*2）	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量（*3）	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度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、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化でんぶんあるいはアルファー化でんぶんの質量（*4）	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0

\*1: [クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）] × 100

\*2: [ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*3: [ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*4: [低置換度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、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化でんぶん／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

### 【0149】

#### 試験例 4B（成型性試験）

実施例 14B ~ 20B で得られた錠剤について、実体顕微鏡（SZH、オリンパス製）により、倍率 15 倍でひび割れの有無を確認した。また、錠剤硬度計（6D、シュロイニゲル製）により錠剤硬度を測定した。

### 【0150】

#### 試験例 5B（崩壊試験）

実施例 14B ~ 20B で得られた錠剤について、試験例 3B と同一の方法で崩壊特性を評価した。

試験例 4B 及び 5B の結果を表 9B に示す。

10

20

30

40

50

## 【0151】

## 【表9B】

	実施例 14B	実施例 15B	実施例 16B	実施例 17B	実施例 18B	実施例 19B	実施例 20B
錠剤硬度(N)	201	206	217	222	172	157	142
ひび割れが認められた割合 (10錠あたり)	0/10	0/10	2/10	2/10	5/10	9/10	10/10
崩壊時間(分)	2.6	0.9	2.0	3.0	0.6	11.8	11.8

10

## 【0152】

実施例21B

実施例13Bで得られた整粒末13.8028g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-LH-11、信越化学工業製)1.32gをターブラミキサーを用いて50mL容器中で10分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)0.297gを加えてターブラミキサーで3分間混合し、打錠末を得た。得られた打錠末700.9mgについて、50kN ネジ式万能試験機(SC-50HJ、東京試験機製)により、圧縮速度20mm/minで圧縮圧10kNで成型し、長径17.5mm、短径8mmの素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー24mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体6mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60mg及びステアリン酸カルシウム13.5mg含有)を得た。

20

## 【0153】

実施例22B

ステアリン酸カルシウムの代わりにステアリン酸マグネシウム(日本薬局方 植物性、太平化学産業製)を用いた以外は、実施例21Bで示した操作と同じ操作をして、クエン酸第二鉄を含有する素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー24mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体6mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60mg及びステアリン酸マグネシウム13.5mg含有)を得た。

30

## 【0154】

実施例23B

ステアリン酸カルシウムの代わりにフマル酸ステアリルナトリウム(PRUV、JRS PHARMA製)を用いた以外は、実施例21Bで示した操作と同じ操作をして、クエン酸第二鉄を含有する素錠(カプセル型錠剤、1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー24mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体6mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60mg及びフマル酸ステアリルナトリウム13.5mg含有)を得た。

40

## 【0155】

実施例24B

ステアリン酸カルシウムの代わりにステアリン酸(NAA-180P-1、日油製)を用いた以外は、実施例21Bで示した操作と同じ操作で圧縮成型したところ、成型後の臼壁面に粉体の付着(バインディング)が認められた。

## 【0156】

実施例25B

50

ステアリン酸カルシウムの代わりにタルク（ハイフィラー 17、松村産業製）を用いた以外は、実施例 21B で示した操作と同じ操作で圧縮成型したところ、成型後の臼壁面に粉体の付着（バインディング）が認められた。

実施例 21B ~ 25B の錠剤の成分組成を表 10B に示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）及びクエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量を表 11B に示す。

【0157】

10

【表 10B】

成 分	実施例 21B	実施例 22B	実施例 23B	実施例 24B	実施例 25B
クエン酸第二鉄	597.4	597.4	597.4	597.4	597.4
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)	(500.0)
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
ステアリン酸カルシウム	13.5	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	13.5	—	—	—
フマル酸ステアリルナトリウム	—	—	13.5	—	—
ステアリン酸	—	—	—	13.5	—
タルク	—	—	—	—	13.5
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	700.9	700.9	700.9	700.9	700.9
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	603.5	603.5	603.5	603.5	603.5

表中の数値は1錠中处方量(mg)を示す。

【0158】

20

【表 11B】

	実施例 21B	実施例 22B	実施例 23B	実施例 24B	実施例 25B
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%） (*1)	82.9	82.9	82.9	82.9	82.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマーの質量 (*2)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体の質量 (*3)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置 換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量 (*4)	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0

\*1 : [クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）] × 100

\*2 : [ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*3 : [ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*4 : [低置換度ヒドロキシプロピルセルロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

30

【0159】

40

#### 試験例 6B（錠剤排出圧）

実施例 21B ~ 23B で圧縮成型した錠剤を臼から排出する際、50kN ネジ式万能試験機（SC-50HJ、東京試験機製）により、成型時に使用した杵を用いて、20mm / min の速度で臼内の錠剤を押し出し、排出圧を測定した。

【0160】

50

#### 試験例 7B（成型性試験）

実施例 21B ~ 23B で得られた錠剤について、実体顕微鏡（SZH、オリンパス製）により、倍率 15 倍でひび割れの有無を確認した。また、錠剤硬度計（6D、シュロイニゲル製）により錠剤硬度を測定した。

## 【0161】

## 試験例8B(崩壊試験)

実施例21B～23Bで得られた錠剤について、試験例3Bと同一の方法で崩壊特性を評価した。

試験例6B、7B及び8Bの結果を表12Bに示す。

## 【0162】

## 【表12B】

	実施例21B	実施例22B	実施例23B
錠剤排出圧(N)	2.2	0	30.9
錠剤硬度(N)	195	204	218
ひび割れが認められた割合 (10錠あたり)	0/10	0/10	3/10
崩壊時間(分)	2.2	2.6	1.7

10

## 【0163】

## 実施例26B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー(Ko11ic  
oat IR、BASF製)84g及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリ  
ル酸メチル共重合体(POVACOAT Type:F、大同化成工業製)21gを精  
製水1295gに加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

20

クエン酸第二鉄398.2g(無水物換算で325g)及び結晶セルロース(セオラス  
PH-102、旭化成ケミカルズ製)56.8gを転動流動層造粒乾燥機(MP-0  
1、パウレック製)に入れ、上記結合液260gを噴霧して造粒後、乾燥した。得られた  
乾燥顆粒を目開き500μmのステンレス篩で篩過し、整粒末を得た。

## 【0164】

## 実施例27B

実施例26Bで得られた整粒末211.7g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロ  
ース(L-HPC LH-11、信越化学工業製)17.4gをターブラーミキサーを用  
いて2L容器中で10分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植  
物性、太平化学産業製)3.94gを加えてターブラーミキサーで3分間混合し、打錠  
末を得た。この打錠末をロータリー式打錠機(コレクト12HUK、菊水製作所製)で打  
錠圧900kgf/杵で打錠し、長径14.8mm、短径6.8mm、質量401.8mg  
のカプセル型錠剤(1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラ  
フトコポリマー12mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重  
合体3mg及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30mg含有)を得た。

30

## 【0165】

## 実施例28B

実施例26Bで得られた整粒末211.7g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース  
(L-HPC LH-11、信越化学工業製)17.4g及びクロススポビドン(Ko1  
lidon CL-F、BASF製)2.9gをターブラーミキサーを用いて2L容器  
中で10分間混合した後、さらにステアリン酸カルシウム(日本薬局方 植物性、太平化  
学産業製)3.94gを加えてターブラーミキサーで3分間混合し、打錠末を得た。この打  
錠末をロータリー式打錠機(コレクト12HUK、菊水製作所製)で打錠圧900kg  
f/杵で打錠し、長径14.8mm、短径6.8mm、質量406.8mgのカプセル  
型錠剤(1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマ  
ー12mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体3mg、  
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30mg及びクロススポビドン5mg含有)を得た

40

50

。

## 【0166】

実施例27B及び28Bの錠剤の成分組成を表13Bに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%)及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量、クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びクエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するクロスポビドンの質量を表14Bに示す。

## 【0167】

## 【表13B】

成 分	実施例27B	実施例28B
クエン酸第二鉄	306.3	306.3
クエン酸第二鉄(無水物換算)	(250.0)	(250.0)
結晶セルロース	43.7	43.7
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	12.0	12.0
ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体	3.0	3.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	30.0
クロスポビドン	---	5.0
ステアリン酸カルシウム	6.8	6.8
錠剤 計 (クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量)	401.8	406.8
錠剤 計 (クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)	345.5	350.5

表中の数値は1錠中处方量(mg)を示す。

## 【0168】

10

20

30

【表 1 4 B】

	実施例 27B	実施例 28B
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量 (%) (*1)	72.4	71.3
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマーの質量 (*2)	4.8	4.8
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体の質量 (*3)	1.2	1.2
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置 換度ヒドロキシプロピルセルロースの質量 (*4)	12.0	12.0
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するクロ ススポビドンの質量 (*5)	---	2.0

\*1 : [クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた  
質量）] × 100

\*2 : [ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエ  
ン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

\*3 : [ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体／クエン酸  
第二鉄（無水物換算）] × 100

\*4 : [低置換度ヒドロキシプロピルセルロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）] ×  
100

\*5 : [クロススポビドン／クエン酸第二鉄（無水物換算）] × 100

## 【0169】

試験例 9B（成型性試験）

実施例 27B 及び 28B で得られた錠剤について、実体顕微鏡（SZH、オリンパス製  
）により、倍率 15 倍でひび割れの有無を確認した。また、錠剤硬度計（6D、シュロイ  
ニゲル製）により錠剤硬度を測定した。

## 【0170】

試験例 10B（崩壊試験）

実施例 27B 及び 28B で得られた錠剤について、試験例 3B と同一の方法で崩壊特性  
を評価した。

## 【0171】

試験例 9B 及び 10B の結果を表 15B に示す。

## 【0172】

## 【表 15B】

	実施例 27B	実施例 28B
錠剤硬度(N)	122	123
ひび割れが認められた割合 (10錠あたり)	0/10	0/10
崩壊時間(分)	1.7	0.8

## 【0173】

実施例 29B で用いる、クエン酸第二鉄の製造方法は以下の通りである。

10

20

30

40

50

(ロットAW)鉄含有析出物形成工程

639.5 kg (Fe<sup>3+</sup>として 67.3 kg; 1205 mol) の塩化第二鉄水溶液を反応容器に入れ、1002 kg の精製水で希釈して、4.1 質量% の Fe<sup>3+</sup>を含有する塩化第二鉄水溶液を得た。この塩化第二鉄水溶液を、0~5 の液温となるように冷却した。予め 0~5 の液温に冷却した 1467.9 kg の 10 質量% 水酸化ナトリウム水溶液を、前記塩化第二鉄水溶液に 3.5~8.0 の液温を維持しながら 120 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.22 とした。滴下終了後、得られた混合物を 3.7~4.7 の温度（液温）で 1 時間攪拌した。pH を測定して、混合物の pH が 8.0~10.0 の範囲であることを確認した。

10

洗浄工程

上記の工程で得られた混合物を濾過しながら、2000 L の精製水で洗浄した。濾別されたフェリハイドライトを主成分とする鉄含有粗析出物（湿固体（1）：628.02 kg）を、1627.0 kg の精製水中で 25 分間攪拌洗浄した。この懸濁液を再度濾過し、フェリハイドライトを主成分とする鉄含有析出物を得た（湿固体（2）：530.75 kg）。

クエン酸第二鉄水溶液形成工程

289.30 kg (1506 mol) のクエン酸を 389.0 kg の精製水に溶解して、678.3 kg のクエン酸水溶液を調製した。上記の工程で得られた 530.75 kg の湿固体（2）と 678.3 kg の前記クエン酸水溶液とを反応容器に入れ、室温（約 25）で 69 分間、約 50 rpm の攪拌速度でゆっくりと攪拌して混合物を形成させた。次いで、混合物の温度（液温）が 80 に到達するまで、該混合物の温度（液温）と外部温度との差が 0~15 の範囲となるような条件でゆっくりと加熱昇温した。その後、混合物を 80.0~81.9 の液温で 120 分間攪拌して、フェリハイドライトを主成分とする鉄含有析出物を溶解させた。フェリハイドライトを主成分とする鉄含有析出物が溶解したことを確認した後、混合物の液温が 20~30 の範囲となるように該混合物を冷却した。得られた混合物中の不溶物を濾過で除き、クエン酸第二鉄水溶液を得た（1226.5 kg）。

20

クエン酸第二鉄析出工程

2453 kg のアセトンを反応容器に入れた。上記の工程で得られた 613.2 kg のクエン酸第二鉄水溶液を、45 分間かけて攪拌しながら反応容器中のアセトンに滴下した。滴下終了後、得られた混合物を 24.0~24.6 の液温で 40 分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、クエン酸第二鉄を含有する析出物を得た（湿固体（3）：425.17 kg）。得られた 425.17 kg の湿固体（3）を乾燥させて、目的の高純度クエン酸第二鉄を得た（収量：154.21 kg；収率：91.7%）。

30

【0174】(ロットAX) :

クエン酸第二鉄（ロットAX）は、ロットAWの製造方法と同様の方法で調製した（収量：154.61 kg；収率：91.9%）。

【0175】

40

実施例29B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（Ko11ic o a t I R、BASF 製）1.680 kg 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（POVACOAT Type：F、大同化成工業製）0.42 kg を精製水 25.9 kg に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄として、ロットAW及びロットAXをそれぞれ 19.1624 kg ずつ混合したもの（計 38.3248 kg；無水物換算で 30 kg）、及び結晶セルロース（セオラス PH-102、旭化成ケミカルズ製）3.4591 kg を流動層造粒乾燥機（WSG-60、パウレック製）に入れ、上記結合液 24.0 kg を噴霧して造粒後、乾燥

50

した。得られた乾燥顆粒をスクリーンミル（U 2 0 型、パウレック製）により目開き 1143 μm のスクリーンで篩過し、整粒末を得た。

得られた整粒末 41.4048 kg に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-11、信越化学工業製）3.42 kg 及びクロススポビドン（K o l l i d o n C L-F、B A S F 製）0.57 kg を添加し、W型混合機（T C W - 1 0 0 、徳寿工作所製）で毎分 29 回転で 310 秒混合した後、次いでステアリン酸カルシウム（日本薬局方 ステアリン酸カルシウム 植物性、太平化学産業製）0.7752 kg を加えて、W型混合機（T C W - 1 0 0 、徳寿工作所製）で毎分 29 回転で 104 秒混合し、打錠末を得た。この打錠末をロータリー式打錠機（コレクト 12 H U K、菊水製作所製）で打錠圧 950 kg f / 杆で打錠し、長径 14.8 mm、短径 6.8 mm、質量 405 mg のカプセル型の素錠を得た。  
10

得られた素錠 12.15 kg について、ヒプロメロース（T C - 5 M、信越化学工業製）600 g、酸化チタン（T i t a n u i m ( I V ) O x i d e e x t r a p u r e、メルク製）200 g、タルク（ハイフィラー #17、松村産業製）100 g、マクロゴール 6000（マクロゴール 6000 P、日油製）100 g、精製水 7000 g を混合して得たコーティング液で自動コーティング機（H C T - 6 0 N、フロイント産業製）によりコーティングし、1錠あたり約 18 mg のコーティング層を施した錠剤（1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー 12 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 3 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 30 mg 及びクロススポビドン 5 mg 含有）を得た。  
20

実施例 29 B の錠剤の成分組成を表 16 B に示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）及びクエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び結晶セルロースの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100 質量部に対するクロススポビドンの質量を表 17 B に示す。

【0176】

【表 1 6 B】

成 分	実施例 29B	
クエン酸第二鉄	319.4	
クエン酸第二鉄（無水物換算）	(250.0)	
結晶セルロース	28.8	
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	12.0	10
ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体	3.0	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	
クロスポビドン	5.0	
ステアリン酸カルシウム	6.8	
錠剤 計 (クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量)	405.0	20
錠剤 計 (クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)	335.6	
ヒプロメロース	10.8	
酸化チタン	3.6	
タルク	1.8	
マクロゴール 6000	1.8	
コーティング皮膜 計	18.0	30

表中の数値は1錠中処方量 (mg) を示す。

【0177】

【表 17B】

	実施例 29B	
素錠中のクエン酸第二鉄(無水物換算)含有量(%) (*1)	74.5	
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量(*2)	4.8	10
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量(*3)	1.2	
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロースの質量(*4)	23.5	20
クエン酸第二鉄(無水物換算)100質量部に対するクロスボビドンの質量(*5)	2.0	

\*1 : [クエン酸第二鉄(無水物換算)／錠剤 計 (クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量)] × 100

\*2 : ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエン酸第二鉄(無水物換算) ] × 100

\*3 : [ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体／クエン酸第二鉄(無水物換算) ] × 100

\*4 : [低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロース／クエン酸第二鉄(無水物換算) ] × 100

\*5 : [クロスボビドン／クエン酸第二鉄(無水物換算) ] × 100

## 【0178】

実施例 30B で用いる、クエン酸第二鉄の製造方法は以下の通りである。

## 【0179】

(ロット A R ) :

鉄含有析出物形成工程

60.5 kg (Fe<sup>3+</sup>として 6.7 kg; 120.0 mol) の塩化第二鉄水溶液を反応容器に入れ、102.9 kg の精製水で希釈して、4.1 質量% の Fe<sup>3+</sup> を含有する塩化第二鉄水溶液を得た。この塩化第二鉄水溶液を、0 ~ 5 の液温となるように冷却した。予め 0 ~ 5 の液温に冷却した 139.4 kg の 10 質量% 水酸化ナトリウム水溶液を、前記塩化第二鉄水溶液に 0 ~ 4.2 の液温を維持しながら 120 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.05 とした。滴下終了後、得られた混合物を 1.6 ~ 3.8 の温度(液温)で 1 時間攪拌した。pH を測定して、混合物の pH が 8.0 ~ 10.0 の範囲であることを確認した。

### 洗浄工程

上記の工程で得られた混合物を濾過しながら、120 kg の精製水で洗浄した。濾別されたフェリハイドライトを主成分とする鉄含有粗析出物（湿固体（1）：70.52 kg）を、162.7 kg の精製水中で55分間攪拌洗浄した。この懸濁液を再度濾過し、フェリハイドライトを主成分とする鉄含有析出物を得た（湿固体（2）：53.26 kg）。

### クエン酸第二鉄水溶液形成工程

28.9 kg (150.5 mol) のクエン酸を 38.74 kg の精製水に溶解して、67.64 kg のクエン酸水溶液を調製した。上記の工程で得られた 53.26 kg の湿固体（2）と 67.64 kg の前記クエン酸水溶液とを反応容器に入れ、室温（約 25 10）で 70 分間、約 67 rpm の攪拌速度でゆっくりと攪拌して混合物を形成させた。次いで、混合物の温度（液温）が 80 に到達するまで、該混合物の温度（液温）と外部温度との差が 0 ~ 15 の範囲となるような条件でゆっくりと加熱昇温した。その後、混合物を 80.1 ~ 84.0 の液温で 120 分間攪拌して、フェリハイドライトを主成分とする鉄含有析出物を溶解させた。フェリハイドライトを主成分とする鉄含有析出物が溶解したことを確認した後、混合物の液温が 20 ~ 30 の範囲となるように該混合物を冷却した。得られた混合物中の不溶物を濾過で除き、クエン酸第二鉄水溶液を得た（118.0 kg）。

### クエン酸第二鉄析出工程

471.8 kg の 95 質量% アセトン（5 質量% 水を含有するアセトン）を反応容器に入れた。上記の工程で得られた 118.0 kg のクエン酸第二鉄水溶液を、25 分間かけて攪拌しながら反応容器中の 95 重量% アセトンに滴下した。滴下終了後、得られた混合物を 21.1 ~ 22.2 の液温で 40 分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、クエン酸第二鉄を含有する析出物を得た（湿固体（3）：74.08 kg）。得られた 74.0 20 8 kg の湿固体（3）を乾燥させて、目的の高純度クエン酸第二鉄を得た（収量：25.86 kg；収率：78.86%）。

#### 【0180】

##### (ロット B D) :

ロット B D のクエン酸第二鉄は、ロット A W の鉄含有析出物形成工程において、「水酸化ナトリウム水溶液を、前記塩化第二鉄水溶液に 3.5 ~ 8.0 の液温を維持しながら 120 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.22 とした」に代えて、「水酸化ナトリウム水溶液を塩化第二鉄水溶液に 2.6 ~ 7.5 の液温を維持しながら 115 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.09 とした」他は、ロット A W と同様の方法で調製した（収量：156.09 kg；収率：92.3%）。

#### 【0181】

##### (ロット B E) :

ロット B E のクエン酸第二鉄は、ロット A W の鉄含有析出物形成工程において、「水酸化ナトリウム水溶液を、前記塩化第二鉄水溶液に 3.5 ~ 8.0 の液温を維持しながら 120 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.22 とした」に代えて、「水酸化ナトリウム水溶液を塩化第二鉄水溶液に 2.4 ~ 8.6 の液温を維持しながら 162 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.21 とした」他は、ロット A W と同様の方法で調製した（収量：150.43 kg；収率：92.1%）。

#### 【0182】

##### (ロット B F) :

ロット B F のクエン酸第二鉄は、ロット A W の鉄含有析出物形成工程において、「水酸化ナトリウム水溶液を、前記塩化第二鉄水溶液に 3.5 ~ 8.0 の液温を維持しながら 120 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.22 とした」に代えて、「水酸化ナトリウム水溶液を塩化第二鉄水溶液に 2.4 ~ 8.6 の液温を維持しながら 162 分間かけて滴下して、最終 pH を 9.21 とした」他は、ロット A W と同様の方法で調製した（収量：152.30 kg；収率：92.8%）。

## 【0183】

実施例30B

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（K o l l i c o a t I R、B A S F 製）1.6800 kg 及びポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（P O V A C O A T Type：F、大同化成工業製）0.4201 kg を精製水25.9 kg に加えた後、プロペラミキサーにより溶解して結合液を調製した。

クエン酸第二鉄として、ロットA R 9.2540 kg、ロットB D 9.4352 kg、ロットB E 9.1210 kg、及びロットB F 9.1585 kg を混合したもの計36.9687 kg（無水物換算で30 kg）、ならびに結晶セルロース（セオラス P H - 102、旭化成ケミカルズ製）4.8808 kg を流動層造粒乾燥機（W S G - 60、パウレック製）に入れ、上記結合液24.0 kg を噴霧して造粒後、乾燥した。得られた乾燥顆粒をスクリーンミル（U 20型、パウレック製）により目開き1143 μm のスクリーンで篩過し、整粒末を得た。

得られた整粒末41.4670 kg に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L H - 11、信越化学工業製）3.4200 kg 及びクロスボビドン（K o l l i d o n C L - F、B A S F 製）0.5700 kg を添加し、W型混合機（T C W - 100、徳寿工作所製）で毎分29回転で310秒混合した後、次いでステアリン酸カルシウム（日本薬局方 ステアリン酸カルシウム 植物性、太平化学産業製）0.7752 kg を加えて、W型混合機（T C W - 100、徳寿工作所製）で毎分29回転で104秒混合し、打錠末を得た。この打錠末をロータリー式打錠機（コレクト12 H U K、菊水製作所製）で打錠圧1000 kg f / 杵打錠し、長径14.8 mm、短径6.8 mm、質量405.6 mg のカプセル型の素錠を得た。

得られた素錠324.3 g について、ヒプロメロース（T C - 5 M、信越化学工業製）60 g、酸化チタン（T i t a n u i m ( I V ) O x i d e e x t r a p u r e、メルク製）20 g、タルク（ハイフィラー #17、松村産業製）10 g、マクロゴール6000（マクロゴール6000 P、日油製）10 g、精製水700 g を混合して得たコーティング液で自動コーティング機（H C - L A B O、フロイント産業製）によりコーティングし、1錠あたり約18 mg のコーティング層を施した錠剤（1錠あたりポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー12 mg、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体3 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30 mg 及びクロスボビドン5 mg 含有）を得た。

実施例30Bの錠剤の成分組成を表18Bに示す。また、素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%）及びクエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーの質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体の質量、クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置換度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及び結晶セルロースの質量、並びにクエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するクロスボビドンの質量を表19Bに示す。

## 【0184】

10

20

30

40

【表 18 B】

成 分	実施例30B
クエン酸第二鉄 (*1)	308.1
クエン酸第二鉄（無水物換算）	250.0
クエン酸第二鉄中の固形分 (*2)	250.5
クエン酸第二鉄中の水分	57.6
結晶セルロース	40.7
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール ・グラフトコポリマー	12.0
ポリビニルアルコール・アクリル酸 ・メタクリル酸メチル共重合体	3.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30.0
クロスポビドン	5.0
ステアリン酸カルシウム	6.8
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を含めた質量）	405.6
錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）	348.0
ヒプロメロース	10.8
酸化チタン	3.6
タルク	1.8
マクロゴール 6000	1.8
コーティング皮膜 計	18.0

表中の数値は1錠中処方量 (mg) を示す。

\*1：クエン酸第二鉄中の水分およびクエン酸第二鉄の定量値で補正した値

\*2：クエン酸第二鉄中の不純物を含めた固形分量

【0185】

10

20

30

【表 19 B】

	実施例30B
素錠中のクエン酸第二鉄（無水物換算）含有量（%） (*1)	71.9
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリ ビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフト コポリマーの質量（*2）	4.8
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するポリ ビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共 重合体の質量（*3）	1.2
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対する低置 換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチル セルロース及び結晶セルロースの質量（*4）	28.3
クエン酸第二鉄（無水物換算）100質量部に対するクロ スボビドンの質量（*5）	2.0

\*1：[クエン酸第二鉄（無水物換算）／錠剤 計（クエン酸第二鉄中の水分を除いた質量）]×100

\*2：[ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

\*3：[ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

\*4：[低置換度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及び結晶セルロース／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

\*5：[クロスボビドン／クエン酸第二鉄（無水物換算）]×100

## 【0186】

試験例 11 B（成型性試験）

実施例 29 B 及び 30 B で得られた錠剤（素錠）について、実体顕微鏡（S Z H、オリンパス製）により、倍率 15 倍でひび割れの有無を確認した。また、錠剤硬度計（6 D、シユロイニゲル製）により錠剤硬度を測定した。

## 【0187】

試験例 12 B（崩壊性試験）

実施例 29 B 及び 30 B で得られた錠剤（素錠及びコーティング錠）について、試験例 3 B と同一の方法で崩壊特性を評価した。

## 【0188】

試験例 11 B 及び 12 B の結果を表 20 B に示す。

## 【0189】

10

20

30

40

## 【表20B】

	実施例29B	実施例30B
錠剤硬度(N)	142	128
ひび割れが認められた割合 (60錠又は50錠あたり)	1/60	0/50
崩壊時間(分)	素錠	0.8
	コーティング錠	1.7
		2.7

## 【0190】

10

## 試験例13B

実施例29B及び30Bで得られたコーティング錠について、表21Bに示した条件で溶出試験を行い、溶出特性を評価した。

## 【0191】

## 【表21B】

試料量	1錠 (1錠中にクエン酸第二鉄を無水物換算で250mg含有)	
方法	日局15、一般試験法 溶出試験法 第2法 (パドル法)	
条件	パドル回転数	50 rpm
	試験液	日局15、溶出試験第2液、900mL
	クエン酸第二鉄定量方法	1,10-フェナントロリンにより発色させ、吸光度を測定する。
溶出試験機	自動溶出試験機 (NTR-6100又はNTR-6100A、富山産業製)	

表中、日局15は第15改正日本薬局方を示す。

## 【0192】

30

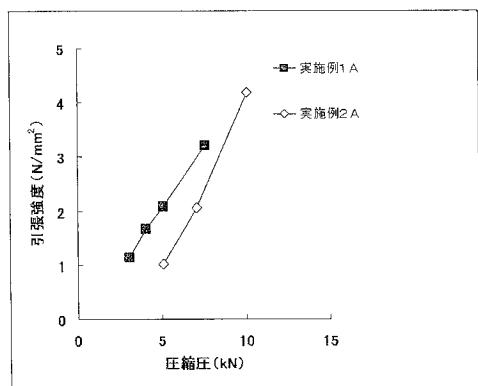
結果を図1Bに示す。

## 【産業上の利用可能性】

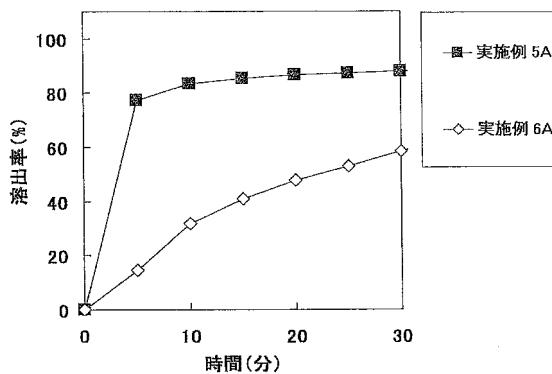
## 【0193】

本発明によれば、クエン酸第二鉄を含有する新たな錠剤を提供することができる。

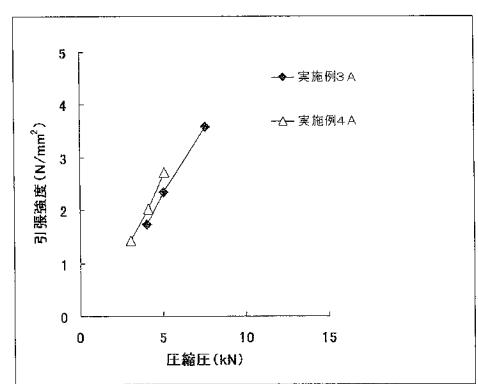
【図 1 A】



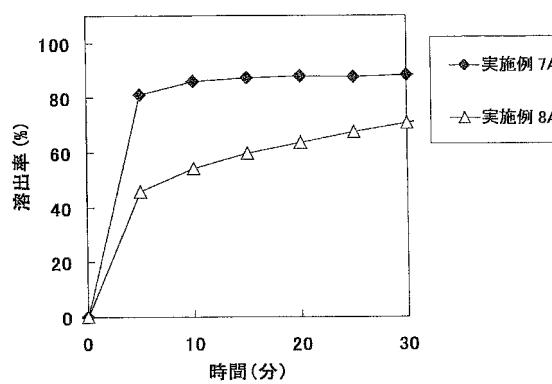
【図 3 A】



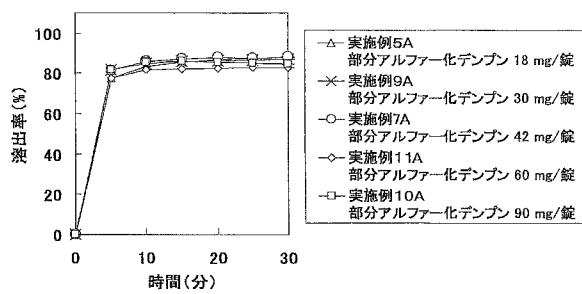
【図 2 A】



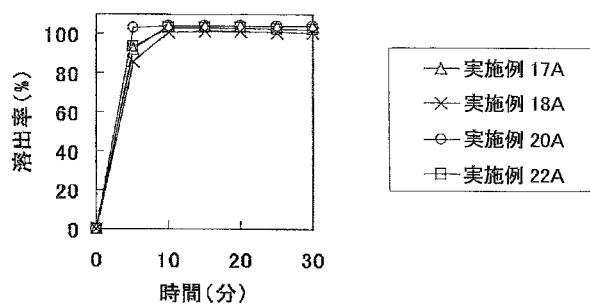
【図 4 A】



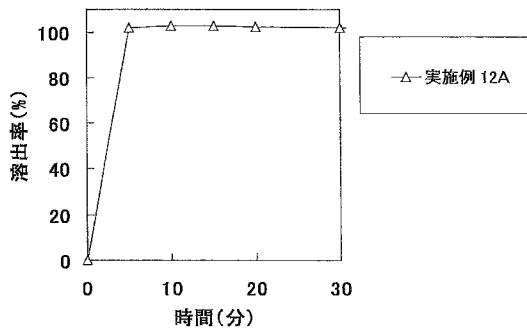
【図 5 A】



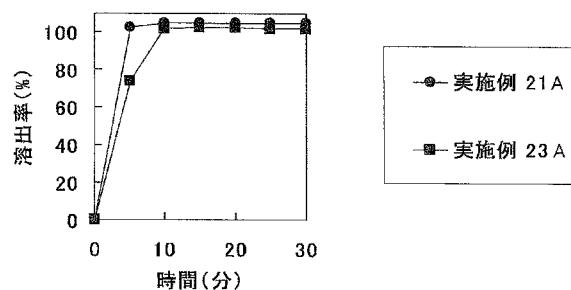
【図 7 A】



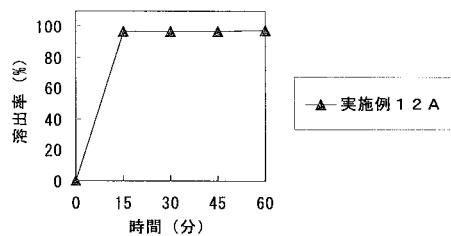
【図 6 A】



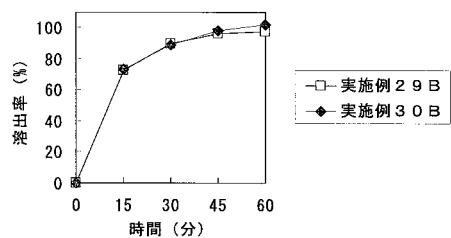
【図 8 A】



【図 9 A】



【図 1 B】



---

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00

(72)発明者 福島 正義  
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

(72)発明者 織田 一洋  
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

(72)発明者 山根 省吾  
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特表2001-506262 (JP, A)  
特表2008-512420 (JP, A)  
特表2009-269874 (JP, A)  
特表2002-502817 (JP, A)  
国際公開第05/019286 (WO, A1)  
口腔内崩壊錠のコンプライアンスに与える影響について, 日本病院薬剤師会雑誌, 2007年,  
Vol.43 No.7, Page.958-961  
剤形選択によるコンプライアンスの向上に関連したエバステルOD錠アンケート調査, Prog Med,  
2008年, Vol.28 No.5, Page.1265-1269

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)  
A 6 1 K 33 / 26  
A 6 1 K 31 / 295  
CA / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)  
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream II)