

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5610865号  
(P5610865)

(45) 発行日 平成26年10月22日(2014.10.22)

(24) 登録日 平成26年9月12日(2014.9.12)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/26</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/26</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/36</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/36</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>

請求項の数 7 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-137155 (P2010-137155)  
 (22) 出願日 平成22年6月16日(2010.6.16)  
 (65) 公開番号 特開2012-1473 (P2012-1473A)  
 (43) 公開日 平成24年1月5日(2012.1.5)  
 審査請求日 平成25年4月10日(2013.4.10)

(73) 特許権者 303046314  
 旭化成ケミカルズ株式会社  
 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地  
 (74) 代理人 100151965  
 弁理士 松井 佳章  
 (74) 代理人 100103436  
 弁理士 武井 英夫  
 (74) 代理人 100108693  
 弁理士 鳴井 義夫  
 (72) 発明者 熊谷 忠浩  
 宮崎県延岡市旭町2丁目1番3号 旭化成  
 ケミカルズ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) ベタつきがある生薬エキス末または漢方エキス末、b) 糖類、c) 結晶セルロース、d) 崩壊剤を含む粉体混合物を圧縮成形して得られる固形製剤であって、

a) が50～90質量部、b) とc) を合わせて5～50質量部、d) が0.1～15質量部であり、b) : c) の質量比が4 : 6～9 : 1であり、

a) ベタつきがある生薬エキス末または漢方エキス末が、「セオラスPH-101」(セオラス：旭化成ケミカルズ株式会社登録商標)との等量混合物を圧縮した際に、錠剤硬度80Nの錠剤の崩壊時間が5～60分の性質を示す生薬エキス末または漢方エキス末であり、

b) 糖類が、トレハロースであり、

c) 結晶セルロースが、平均重合度が130～450、75μm以下の粒子の平均L/Dが1.2～4.5、平均粒子径が20～250μm、見掛け比容積が2～7cm<sup>3</sup>/g、見掛けタッピング比容積が2.4～4.5cm<sup>3</sup>/g、安息角が55°以下の結晶セルロースであり、

d) 崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、アルファ化澱粉、部分アルファ化澱粉、クロスカルメロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、及びヒドロキシプロピルスターチからなる群から選ばれる1種以上の化合物であることを特徴とする固形製剤。

【請求項 2】

10

20

崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムと部分アルファー化澱粉であり、クロスカルメロースナトリウムと部分アルファー化澱粉の質量比が  $1/3 \sim 3/1$  であることを特徴とする請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 3】

a) ベたつきがある生薬エキス末又は漢方エキス末が、防風通聖散である請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 4】

固形製剤に対して、a) を  $50 \sim 90$  質量部含むことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 5】

c) 結晶セルロースが、セルロース一次粒子が凝集してなる二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が  $0.265 \text{ cm}^3/\text{g} \sim 2.625 \text{ cm}^3/\text{g}$  であり、I 型結晶を含有し、平均粒子径が  $30 \mu\text{m}$  を超え  $250 \mu\text{m}$  以下、比表面積が  $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$  以上  $20 \text{ m}^2/\text{g}$  未満、安息角が  $25^\circ$  以上  $44^\circ$  未満の結晶セルロースであることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 6】

a) 「セオラス PH-101」(セオラス: 旭化成ケミカルズ株式会社登録商標) との等量混合物を圧縮した際に、錠剤硬度  $80 \text{ N}$  の錠剤の崩壊時間が  $5 \sim 60$  分の性質を示す、ベたつきがある生薬エキス末または漢方エキス末と、

b) トレハロースと、

c) 平均重合度が  $130 \sim 450$ 、 $75 \mu\text{m}$  以下の粒子の平均  $L/D$  が  $1.2 \sim 4.5$ 、平均粒子径が  $20 \sim 250 \mu\text{m}$ 、見掛け比容積が  $2 \sim 7 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、見掛けタッピング比容積が  $2.4 \sim 4.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、安息角が  $55^\circ$  以下である結晶セルロースと、

d) 崩壊剤と、

を混合し、直接打錠によって圧縮成形することを特徴とする固形製剤の製造方法。

【請求項 7】

c) 結晶セルロースが、セルロース一次粒子が凝集してなる二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が  $0.265 \text{ cm}^3/\text{g} \sim 2.625 \text{ cm}^3/\text{g}$  であり、I 型結晶を含有し、平均粒子径が  $30 \mu\text{m}$  を超え  $250 \mu\text{m}$  以下、比表面積が  $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$  以上  $20 \text{ m}^2/\text{g}$  未満、安息角が  $25^\circ$  以上  $44^\circ$  未満であることを特徴とする請求項 6 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬品、健康食品あるいは栄養補助食品として用いられ、生薬エキス末または漢方エキス末を含有し、良好な崩壊性を示す固形製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

生薬エキス末や漢方エキス末は、生薬や漢方薬を抽出し、濃縮及び乾燥して得られたものである。一般に、このようなエキス末はベたつきがあり、吸湿しやすく、粉体の流動性が悪いため、非常に取り扱いが困難である。

【0003】

そのため、生薬エキス末や漢方エキス末を含む錠剤などの固形製剤の製造には、湿式打錠法が一般的に用いられてきた。しかし、湿式打錠法はエキス末の造粒工程を必要とするため、原料粉体を混合し、そのまま圧縮成形する直接打錠法に比べ、多くの工程とコストを要するという問題があった。

【0004】

直接打錠法は、生産コスト削減に魅力的な方法であるが、直接打錠法では原料の物性が錠剤の物性に影響しやすいため、生薬エキス末や漢方エキス末のベたつきが崩壊遅延を引き起こし、日本薬局方収載の崩壊時間の要件を満たす事が困難であった。

【0005】

10

20

30

40

50

従来、崩壊性の悪い固形製剤に対して、製剤処方中の添加剤、例えば崩壊剤や界面活性剤等を添加し、崩壊性や溶出性を向上させる方法が採用されてきた。しかし、生薬や漢方薬は一日あたりの服用量が多いもので6000mgと、合成医薬品の有効成分とは比較にならないほど服用量が多く、服用感を向上させる目的で、賦形剤、崩壊剤等の添加剤の量を少なく抑える必要がある。そのため、実用的な錠剤硬度、錠剤摩損度、崩壊時間の要件を満たす錠剤を得ることが非常に困難であった。

上記の問題に対して、様々な検討がなされている。

#### 【0006】

特許文献1には、崩壊性および溶出性の改善を目的として、漢方エキスと繊維素グリコール酸、炭酸水素ナトリウムを含む錠剤組成物の発明が開示されている。しかし、炭酸水素ナトリウムはアルカリ性物質であるため、エキスに含まれる薬効成分と反応することが問題である。

10

#### 【0007】

特許文献2には、マンニトール、他の糖類、無機賦形剤、崩壊剤を含む錠剤用の組成物の発明、及び薬効成分をさらに含む錠剤の発明が開示されている。

#### 【0008】

特許文献3には、活性成分、糖類、セルロース類、崩壊剤を含む固形製剤の発明が開示されている。

#### 【0009】

特許文献4には、トレハロースとセルロースを含む固形製剤用添加物の発明が開示されている。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0010】

【特許文献1】WO2004/006945号パンフレット

【特許文献2】WO2005/037254号パンフレット

【特許文献3】特開2006-70046号公報

【特許文献4】特開2001-131091号公報

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

30

#### 【0011】

しかし、特許文献2～4の実施例に示されているのは、強いべたつきを有しない薬物及び活性成分である。例えば、特許文献2の実施例で挙げられているアセトアミノフェンやアスコルビン酸、特許文献3の実施例で挙げられている塩酸マニジピン、ボグリボース、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ピオグリタゾン等、特許文献4の実施例で挙げられているアスコルビン酸などは、べたつきがない。

#### 【0012】

べたつかない薬物においては、薬物自体の崩壊性が良好であるため、固形製剤の崩壊が遅延することはない。しかし、べたつきを有する薬物においては、べたつきが固形製剤の崩壊を遅延させるため、適度な崩壊時間を有する固形製剤は今まで得られていなかった。

40

#### 【0013】

本発明は、生薬エキス末または漢方エキス末を含有し、実用的な硬度および摩損度で、べたつかず、優れた崩壊性を有する固形製剤を提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0014】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、固形製剤を製造するうえで使用される成分として、生薬エキス末または漢方エキス末、糖質、結晶セルロース、崩壊剤を含む固形製剤とすることにより、硬度、崩壊、耐摩損性のバランスが良く、べたつかない固形製剤を得られることを見出し、本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、下記の通りである。

50

## 【 0 0 1 5 】

( 1 ) a ) 生薬エキス末または漢方エキス末、 b ) 糖類、 c ) 結晶セルロース、 d ) 崩壊剤を含み、

a ) が 5 0 ~ 9 0 質量部、 b ) と c ) を合わせて 5 ~ 5 0 質量部、 d ) が 0 . 1 ~ 1 5 質量部であり、

b ) : c ) の質量比が 4 : 6 ~ 9 : 1 であることを特徴とする固形製剤。

( 2 ) a ) 生薬エキス末または漢方エキス末が、「セオラス PH - 1 0 1 」( 旭化成ケミカルズ製 )、「A V I C E L、P H - 1 0 1 」( F M C 社製 )、「E M C O C E L、5 0 M」( J R S 社製 )、「V I V A P O R、1 0 1 P」( J R S 社製 )、「C O M P R E C E L、1 0 1 Q D」( 明台社製 ) から選ばれる結晶セルロースとの等量混合物を圧縮して得られる錠剤硬度 8 0 N の錠剤の崩壊時間が 5 ~ 6 0 分の生薬エキス末または漢方エキス末であることを特徴とする上記 ( 1 ) に記載の固形製剤。

( 3 ) 糖類がトレハロースであることを特徴とする上記 ( 1 ) 又は ( 2 ) 記載の固形製剤。

( 4 ) 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルファ化澱粉、部分アルファ化澱粉のいずれか 1 種以上であることを特徴とする上記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれかに記載の固形製剤。

( 5 ) 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムと部分アルファ化澱粉であり、クロスカルメロースナトリウムと部分アルファ化澱粉の質量比が 1 / 3 ~ 3 / 1 であることを特徴とする上記 ( 4 ) 記載の固形製剤。

( 6 ) a ) 生薬エキス末又は漢方エキス末が、防風通聖散である上記 ( 1 ) ~ ( 5 ) のいずれかに記載の固形製剤。

( 7 ) 固形製剤に対して、a ) を 5 0 ~ 9 0 質量部含むことを特徴とする上記 ( 1 ) ~ ( 6 ) のいずれかに記載の固形製剤。

( 8 ) c ) 結晶セルロースが、平均重合度が 1 3 0 ~ 4 5 0、7 5  $\mu$  m 以下の粒子の平均 L / D が 1 . 2 ~ 4 . 5、平均粒子径が 2 0 ~ 2 5 0  $\mu$  m、見掛け比容積が 2 ~ 7 c m<sup>3</sup> / g、見掛けタッピング比容積が 2 . 4 ~ 4 . 5 c m<sup>3</sup> / g、安息角が 5 5 ° 以下の結晶セルロースであることを特徴とする上記 ( 1 ) ~ ( 7 ) のいずれかに記載の固形製剤。

( 9 ) c ) 結晶セルロースが、セルロース一次粒子が凝集してなる二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が 0 . 2 6 5 c m<sup>3</sup> / g ~ 2 . 6 2 5 c m<sup>3</sup> / g であり、I 型結晶を含有し、平均粒子径が 3 0  $\mu$  m を超え 2 5 0  $\mu$  m 以下、比表面積が 0 . 1 m<sup>2</sup> / g 以上 2 0 m<sup>2</sup> / g 未満、安息角が 2 5 ° 以上 4 4 ° 未満の結晶セルロースであることを特徴とする上記 ( 1 ) ~ ( 8 ) のいずれかに記載の固形製剤。

( 1 0 ) a ) 「セオラス PH - 1 0 1 」( 旭化成ケミカルズ製 )、「A V I C E L、P H - 1 0 1 」( F M C 社製 )、「E M C O C E L、5 0 M」( J R S 社製 )、「V I V A P O R、1 0 1 P」( J R S 社製 )、「C O M P R E C E L、1 0 1 Q D」( 明台社製 ) から選ばれる結晶セルロースとの等量混合物を圧縮して得られる錠剤硬度 8 0 N の錠剤の崩壊時間が 5 ~ 6 0 分である生薬エキス末または漢方エキス末と、b ) 糖類と、c ) 平均重合度が 1 3 0 ~ 4 5 0、7 5  $\mu$  m 以下の粒子の平均 L / D が 1 . 2 ~ 4 . 5、平均粒子径が 2 0 ~ 2 5 0  $\mu$  m、見掛け比容積が 2 ~ 7 c m<sup>3</sup> / g、見掛けタッピング比容積が 2 . 4 ~ 4 . 5 c m<sup>3</sup> / g、安息角が 5 5 ° 以下である結晶セルロースと、d ) 崩壊剤と、を混合し、直接打錠することで、固形製剤を製造する方法。

( 1 1 ) c ) 結晶セルロースが、セルロース一次粒子が凝集してなる二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が 0 . 2 6 5 c m<sup>3</sup> / g ~ 2 . 6 2 5 c m<sup>3</sup> / g であり、I 型結晶を含有し、平均粒子径が 3 0  $\mu$  m を超え 2 5 0  $\mu$  m 以下、比表面積が 0 . 1 m<sup>2</sup> / g 以上 2 0 m<sup>2</sup> / g 未満、安息角が 2 5 ° 以上 4 4 ° 未満であることを特徴とする上記 ( 1 0 ) 記載の固形製剤を製造する方法。

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 1 6 】

生薬エキス末または漢方エキス末を含有し、実用的な硬度および摩損度で、優れた崩壊

10

20

30

40

50

性を有し、べたつかない固形製剤を提供できる。具体的には、硬度が70～300N、崩壊時間が2～20分、摩損度が0.5%以下であり、べたつかない固形製剤が簡便に得られる。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0017】

以下、本発明を実施するための形態（以下、単に「本実施形態」という。）について、詳細に説明する。以下の本実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明を以下の内容に限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨の範囲内で適宜に変形して実施できる。

##### 【0018】

###### <概要>

本発明は、a)生薬エキス末又は漢方エキス末、b)糖類、c)結晶セルロース、d)崩壊剤を、特定量比で含む固形製剤である。

##### 【0019】

###### <エキス成分>

一般的に、生薬エキス末または漢方エキス末（エキス末）には、べたつきが有るものと無いものがある。本実施形態においては、べたつきがあるエキス末を好適な対象としている。ここで、べたつきがあるとは、指で粉体に触れた時に粉体が指に張り付くことをいう。このべたつきの度合いは、錠剤の崩壊時間と密接に関係しており、べたつきの強いものほど、錠剤の崩壊時間が遅延する傾向がある。

##### 【0020】

本実施形態で好適な、べたつきがある生薬エキス末や漢方エキス末としては、測定用結晶セルロースである「セオラスPH-101」（旭化成ケミカルズ製）、「AVICEL、PH-101」（FMC社製）、「EMCOCEL、50M」（JRS社製）、「VIVAPOR、101P」（JRS社製）、「COMPRECEL、101QD」（明台社製）から選ばれる結晶セルロースとの等量混合物を圧縮して得られる錠剤硬度80Nの錠剤の崩壊時間が、5～60分となるものが挙げられる。ここで、上記した結晶セルロースは、市販品の結晶セルロースにおいて、物性がほぼ共通している結晶セルロースである。エキス末のべたつきの有無の具体的な評価方法としては、以下の通りである。

##### 【0021】

エキス末と測定用結晶セルロースの「セオラスPH-101」（商品名）（旭化成ケミカルズ）を1：1で混合し、単発打錠機（MODEL-1321DW；アイコーエンジニアリング）で、錠剤（直径9mm、13R、重量300mg）の硬度が80Nとなるように打錠し、日本薬局方収載の崩壊試験（純水、ディスクなし）により、崩壊時間を測定し、崩壊時間が5分以上のものを、べたつきにより崩壊が遅延する生薬または漢方エキス末と判定した。

##### 【0022】

例として、本実施形態においてべたつきがあるエキス末である防風通聖散とギムネマの測定結果及び特許文献2～4に記載されている薬物の測定結果を表1に示す。また、べたつきがあるエキス末の具体例を、下記の表2、3に示す。

##### 【0023】

###### 【表1】

薬物	崩壊時間[分]	指上でのベタツキ	備考
防風通聖散	15	有	漢方薬
ギムネマ	10	有	生薬
エテンザミド	1.9	無	薬物
アセトアミノフェン	0.9	無	薬物
アスコルビン酸	0.2	無	薬物
カンデサルタンシレキセチル	0.8	無	合成医薬品

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

【 表 2 】

生薬エキス末	アカメガシワ、アガリクス stake、アギ、アキョウ、アラビアゴム、アクジツ、アケビ、アシタバ、アセンヤク、アタンシ、アヘン、アマチャ、アマチャヅル、アロエ、アンソッコウ、イタカッコン、イチイヨウ、イチジク、イチヨウ、イレイセン、イワタバコ、イワチシャ、インテンコウ、インヨウカク、ウイキョウ、ウコン、ウショウ、ウツボグサ、ウバイ、ウマ、ウヤク、ウラジロガシ、ウワウルシ、エイジツ、エゾノレンリソウ、エンゴサク、エンメイソウ、エンメイヒ、オウギ、コガネバナ、オウセイ、オウバク、オウヒ、オウフルギョウ、オウレン、オオムギ、オタネニンジン、オンジ、	10
	カイカ、ガイシ、カイソウ、カイニンソウ、ガイハク、カイマイ、ガイヨウ、カクデカッコン、カゴソウ、カシ、カシュウ、ガジュツ、カッコー、カッコン、カッセキ、カノコソウ、カヒ、カフン、カマラ、カミツレバナ、カラシユクシヤ、カラスビシャク、カリン、カロコン、カロニン、カンキョウ、カンゾウ、カンタリス、カントウカ、ガンビール、キキョウ、キササゲ、キジツ、キジュ、キセイ、キツカ、キツソウコン、キナ、ギムネマ・シルベス、キュウシ、キュウハク、キョウカツ、キョウニン、キョオウ、ギョクシヨクキズイ、ギョセイソウ、キンキツ、キンギンカ、キンフカン、クコシ、クジン、クズ、クチナシ、クバクシ、クヘントウ、クマザサ、クマノイ、クララ、クレンビ、クローブ、ケイガイ、ケイケツトウ、ケイサンリョウ、ケイシ、ケイヒ、ゲッケイジツ、ゲッケイヨウ、ケツメイ、ゲンゴ、ゲンゴシ、ゲンジン、ゲンチアナ、ゲンノショウコ、コウイ、コウカ、コウシ、コウジン、コウソウ、コウブシ、コウベイ、コウボク、コウホン、コウライニンジン、ゴオウ、ゴカヒ、コクロウ、コジソウ、ゴシツ、ゴシユ、コジョウコン、ゴバイシ、ゴボウシ、ゴマ、ゴマユ、ゴミシ、コルヒクム、コロネボ、コンズランゴ、	
	サイカク、サクショウソウ、サイコ、サイシン、ザクロヒ、サフラン、サンキライ、サンザシ、サンシシ、サンシユ、サンシヨウ、サンショウコン、サンズコン、サンソウニン、サンペンズ、サンモコン、サンヤク、サンリョウ、ジオウ、シオン、ジギタリス、ジコッピ、シコン、シシ、シジツ、シソウ、シソシ、シソヨウ、シツリシ、シテイ、ジネンジョウ、シマ、シャカンゾウ、シャクナゲ、シャクヤク、ジャコウ、ジャシヨウシ、シャジン、シャジン、シャゼンシ、シャゼンソウ、シャゼンヨウ、シャチュウ、ジュウヤク、シュクシャ、シュクシャニン、シュシャ、シュユ、ショウウイキョウ、ショウキョウ、ショウグン、ショウザン、ショウズク、ショウバク、ショウブコン、ショウマ、ショウリク、ショウリコン、ショウレンギョウ、ショクシヨウ、ジョテイシ、ショヨ、ジリユウ、シンイ、シンキク、ジンコウ、スイカズラ、スイシ、スギナ、スサ、ステビア、セイコウ、セイフウトウ、セイヨウトチノキ、セキサン、セキショウ、セキショウコン、セキショウシ、セキショウブ、セキナン、セキナンヨウ、セキリュウカヒ、セキリュウヒ、セツコウ、セツコク、セツコツボク、セネガ、センカクソウ、センキョウ、ゼンコ、ゼンコ、センコツ、センソ、センタイ、センナ、センブクカ、センブリ、センボク、センレン、ソウオウ、ソウキセイ、ソウキョウ、ソウケツメイ、ソウジツ、ソウジュツ、ソウニン、ソウハクヒ、ソウヨウ、ソシ、ソボク、ソヨウ、	
	ダイウン、ダイオウ、タイサン、タイシャセキ、タイソウ、ダイフクヒ、タイマ、タクゴ、タクシャ、ダツラ、タラコンビ、タラノキ、タラボクヒ、ダンコウ、タンジン、タンピ、タンチクヨウ、チガヤ、チクジョ、チクジン、チクレキ、チクセツサンシチ、チクセツニンジン、チクヨウ、チモ、チャヨウ、チユ、チュウホウ、チョウコウ、チョウジ、チョウセンニンジン、チョウトウコウ、チョレイ、チンピ、ツウソウ、ツクミソウ、テンカフン、テンダイウヤク、テンナンショウ、テンマ、テンモンドウ、トウガシ、トウガニン、トウガラシ、トウキ、トウゴマ、トウジン、トウシンソウ、トウチュウカソウ、トウドウ、トウニン、トウヒ、トウヤク、ドコッピ、トコン、トシシ、トチュウ、ドツカツ、ドベツコウ、ドモツコウ、トラガント、	
生薬エキス末	ナンゲ、ナンショウ、ナンテン、ナンテンジツ、ナンテンヨウ、ナンパンゲ、ニガキ、ニクショウヨウ、ニクズク、ニユウコウ、ニョテイシ、ニンジン、ニンドウ、ニンドウカ、ニンニク、ヌルデ、ノイバラ、ノダケ、	20
	バイケイソウ、バイモ、ハクトウオウ、バクガ、ハクシニン、バクドウ、バクモンドウ、ハコシ、ハクバン、ハコベ、バショウコン、ハズ、ハチミツ、ハッカ、バツカク、ハックツサイ、ハブチャ、ハマジシャ、ハマチャ、ハマボウフウ、バンキョウ、ハンゲ、バンコウカ、バンショウ、バンセキリュウ、ハンビ、パンランコン、ハンロウ、ヒガンバナ、ヒシノミ、ヒマシ、ヒマシユ、ビャクキョウサン、ビャクゴウ、ビャクシ、ビャクジュツ、ビャクダン、ビャクキョウ、ビワヨウ、ビンロウジ、フェネル、フクジュソウコン、フクボンシ、フクリョウカン、フクリョウ、フシ、フジコブ、ブルーネ、ベッコウ、ベニサラサ、ベニバナ、ペラドンナコン、ペラドンナヨウ、ヘンズ、ボウイ、ボウコウナン、ボウコン、ボウショウ、ボウフウ、ホオウ、ホクシヤジン、ボクソク、ホコウエイコン、ホコツシ、ボタンビ、ホミカ、ボレイ、	
	マオウ、マクリ、マシニン、マタタビ、マンケイシ、ミツロウ、ミルラ、ムカカ、ムカカヨウ、ムイラブアマ、メグスリノキ、メンマ、モクキンカ、クキンビ、モクゾク、モクツウ、モクテンリョウ、モクレン、モツカ、モツコウ、モツヤク、モンケイ、	
	ヤーコン、ヤカン、ヤクチ、ヤクモソウ、ヤクヨウニンジン、ヤマノイモ、ユウオウ、ユウタン、ユキノシタ、ヨウバイヒ、ヨクイ、クイニン、ライコウトウ、ライフクシ、ラカンカ、ラフマ、ランオウ、ランソウ、リタン、リュウガンニク、リュウコツ、リュウタン、リョウキョウ、レイシ、レイヨウカク、レンギョウ、レンセンソウ、レンニク、ロートコン、ロカイ、ロクジョウ、ロジン、ワコウホン、ワキョウカツ、ワモツカ等。	

【 0 0 2 5 】

【表 3】

漢方エキス末	安中散、胃風湯、胃苓湯、茵陳蒿湯、茵陳五苓散、温経湯、温清飲、温胆湯、越婢加朮附湯、延年半夏湯、黄耆建中湯、黄芩湯、応鐘散、黄連阿膠湯、黄連解毒湯、黄連湯、乙字湯、化食養脾湯、藿香正氣散、葛根黄連黄芩湯、葛根紅花湯、葛根湯、葛根湯加川芎辛夷、加味温胆湯、加味帰脾湯、加味解毒湯、加味逍遙散、加味逍遙散合四物湯、加味平胃散、乾姜人参半夏丸、甘草瀉心湯、甘草湯、甘麦大棗湯、帰耆建中湯、	10
	桔梗湯、帰脾湯、芎帰膠艾湯、芎帰調血飲第一加減、響声破笛丸、杏蘇散、苦参湯、驅風解毒散、九味檳榔湯、荊芥連翹湯、鷄肝丸、桂枝加黄耆湯、桂枝加葛根湯、桂枝加厚朴杏仁湯、桂枝加芍薬生姜人参湯、桂枝加芍薬大黄湯、桂枝加芍薬知母湯、桂枝加芍薬湯、桂枝加苓朮附湯、桂枝湯、桂枝人参湯、桂枝茯苓丸、桂枝茯苓丸料加薏苡仁、桂枝麻黄各半湯、啓脾湯、荊防敗毒散、鷄鳴散加茯苓、堅中湯、甲字湯、香砂平胃散、香砂養胃湯、香砂六君子湯、香蘇散、厚朴生姜半夏人参甘草湯、五虎湯、牛膝散、五積散、牛車腎気丸、呉茱萸湯、五物解毒散、五淋散、五苓散、柴陷湯、柴胡加龍骨牡蠣湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴胡桂枝湯、柴胡清肝湯、柴芍六君子湯、柴朴湯、左突膏、三黄瀉心湯、酸棗仁湯、三物黄芩湯、滋陰降火湯、滋陰至宝湯、紫雲膏、四逆散、四君子湯、滋血潤腸湯、梔子柏皮湯、	
	七物降下湯、柿蒂湯、四物湯、炙甘草湯、芍薬甘草湯、芍薬甘草附子湯、鷓鴣菜湯、蛇床子湯、十全大補湯、十味敗毒湯、潤腸湯、蒸眼一方、生姜瀉心湯、小建中湯、小柴胡湯、小柴胡湯加桔梗石膏、小承気湯、小青竜湯加石膏、小青竜湯、小青竜湯合麻杏甘石湯、椒梅湯、小半夏加茯苓湯、消風散、升麻葛根湯、逍遙散、四苓湯、辛夷清肺湯、秦艽姜活湯、秦艽防風湯、神仙太乙膏、参蘇飲、真武湯、参苓白朮散、清肌安蛔湯、清湿化痰湯、清上蠲痛湯、清上防風湯、清暑益気湯、清心蓮子飲、清肺湯、折衝飲、川芎茶調散、千金鷄鳴散、錢氏白朮散、疎経活血湯、蘇子降気湯、大黄甘草湯、大黄牡丹皮湯、大建中湯、大柴胡湯、大柴胡湯去大黄、大承気湯、大半夏湯、大防風湯、竹筴温胆湯、治頭瘡一方、治打撲一方、中黄膏、調胃承気湯、丁香柿蒂湯、釣藤散、朝陽丸、腸癰湯、猪苓湯、猪苓湯合四物湯、通導散、桃核承気湯、当帰飲子、当帰建中湯、	20
	当帰四逆加呉茱萸生姜湯、当帰四逆湯、当帰芍薬散、当帰湯、当帰貝母苦参丸、独活葛根湯、独活湯、独参湯、二朮湯、二陳湯、女神散、人参湯、人参養栄湯、排膿散、排膿散及湯、排膿湯、麦門冬湯、八味地黄丸、八味逍遙散、半夏厚朴湯、半夏瀉心湯、半夏白朮天麻湯、白虎加桂枝湯、白虎加人参湯、白虎湯、不換金正氣散、茯苓肝湯、茯苓飲、茯苓飲加半夏、茯苓飲合半夏厚朴湯、茯苓四逆湯、茯苓沢瀉湯、附子理中湯、分消湯、平胃散、防已黄耆湯、防已茯苓湯、	
	防風通聖散、補気建中湯、補中益気湯、補肺湯、麻黄湯、麻黄附子細辛湯、麻杏甘石湯、麻杏薏甘湯、麻子仁丸、木防已湯、揚柏散、薏苡仁湯、抑肝散、抑肝	30
	散加陳皮半夏、六君子湯、立効散、竜胆瀉肝湯、苓甘姜味辛夏仁湯、苓姜朮甘湯、苓桂甘棗湯、苓桂朮甘湯、六神丸、六味地黄丸等。	

## 【 0 0 2 6 】

## &lt; 糖 類 &gt;

本実施形態で使用される糖類は、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、トレハロース、マンニトールやソルビトールなどが挙げられる。特に水溶性が高い糖類が好ましく、トレハロース、マンニトールやソルビトールが好ましい。成形性が高く、吸湿性が低く、取扱い易いことから、トレハロースの使用が最も好ましい。トレハロースは、グルコースが - 1 , 1 結合した、非還元性二糖類である。白色の結晶又は非結晶性の粉末が好ましい。市販品としてはトレハロース G、S G ( 林原生物化学研究所 )、トレハロース P、G ( 旭化成ケミカルズ ) などが挙げられる。

## 【 0 0 2 7 】

## &lt; 結晶セルロース &gt;

本実施形態で使用される結晶セルロースは、白色の結晶性粉末であり、繊維性植物からパルプとして得た - セルロースを鉍酸で部分的に解重合し、精製したものである。固形製剤の成形性を高め、固形製剤の摩損を低減させるために結晶セルロースが有効である。

## 【 0 0 2 8 】

結晶セルロースとしては、平均重合度が 1 3 0 ~ 4 5 0、7 5 μ m 以下の粒子の平均 L / D が 1 . 2 ~ 4 . 5、平均粒子径が 2 0 ~ 2 5 0 μ m、見掛け比容積が 2 ~ 7 c m <sup>3</sup> /

10

20

30

40

50

g、見掛けタッピング比容積が $2.4 \sim 4.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、安息角が $55^\circ$ 以下であるものが好ましい。より好ましくは、平均 $L/D$ が $2 \sim 4.5$ 、見掛け比容積が $4 \sim 7 \text{ cm}^3/\text{g}$ である。

#### 【0029】

さらに好ましくは、セルロース一次粒子が凝集してなる二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が $0.265 \text{ cm}^3/\text{g} \sim 2.625 \text{ cm}^3/\text{g}$ であり、I型結晶を含有し、平均粒子径が $30 \mu\text{m}$ を超え $250 \mu\text{m}$ 以下、比表面積が $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、平均重合度が $130 \sim 250$ 、安息角が $25^\circ$ 以上 $44^\circ$ 未満である結晶セルロースである。

#### 【0030】

市販品としては、「セオラスPH-101、PH-102、PH-200、PH-301、PH-302、KG-802、KG-1000、UF-702、UF-711」（商品名）（旭化成ケミカルズ）を用いることができる。「セオラスUF-702、UF-711、KG-802」（商品名）（旭化成ケミカルズ）を用いることが好ましく、これを用いることで粉体の流動性や錠剤の成形性に効果的である。「セオラスUF-702、UF-711、KG-802」（商品名）（旭化成ケミカルズ）の物性を表4に示す。より好ましくは、「セオラスUF-702、UF-711」である。

#### 【0031】

【表4】

物性	セオラス UF-702	セオラス UF-711	セオラス KG-802
平均重合度	200	230	270
75 $\mu\text{m}$ 以下の粒子の平均 $L/D$	1.5	1.9	2.8
平均粒子径 [ $\mu\text{m}$ ]	90	50	50
見掛け比容積 [ $\text{cm}^3/\text{g}$ ]	3.5	4.3	5.3
見掛けタッピング比容積 [ $\text{cm}^3/\text{g}$ ]	2.6	2.6	2.8
安息角 [ $^\circ$ ]	34	42	49
一次粒子が凝集してなる二次凝集構造	○	○	○
粒子内細孔容積 [ $\text{cm}^3/\text{g}$ ]	0.55	0.41	0.24
I型結晶	○	○	○
比表面積 [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]	1.4	0.8	1.5

#### 【0032】

##### <崩壊剤>

本実施形態で使用される崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、アルファ化澱粉、部分アルファ化澱粉、クロスカルメロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチが挙げられる。これらは、2種以上組み合わせても良い。好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、アルファ化澱粉、部分アルファ化澱粉である。また、クロスカルメロースナトリウムと部分アルファ化澱粉を用いる場合、これらを単独で使用するよりも、これらを $1/3 \sim 3/1$ の質量比で混合して併用すると、崩壊性が向上するため好ましい。

#### 【0033】

##### <各成分の配合量>

本実施形態の固形製剤は、a)生薬エキス末又は漢方エキス末を50～90質量部、b)糖類とc)結晶セルロースを合わせて5～50質量部、d)崩壊剤を0.1～1.5質量部含む。また、b):c)の質量比が4:6～9:1である。

#### 【0034】

本実施形態で使用される生薬エキス末または漢方エキス末の配合量は、50～90質量部である。生薬や漢方薬は一日に服用する量が多く、多いものでは6000mgというも

10

20

30

40

50



のもある。そのため配合量を55質量部未満にすると、一日あたりの服用量を満たすために、摂取する錠剤の数及び量が多くなり、服用感が悪化する。一方、配合量が90質量部を超えると、添加剤の量を減らす必要があり、べたつきによる崩壊遅延を抑制できなくなる。好ましくは60～80質量部である。

【0035】

本実施形態で使用される糖類と結晶セルロースの配合量は、合計5～50質量部である。

【0036】

本実施形態で使用される崩壊剤の配合量は、錠剤の崩壊性を向上させるために0.1～15質量部であり、好ましくは1～5質量部である。配合量が0.1質量部未満の時は、崩壊剤の効果が得られにくい。一方、医薬品添加剤では最大使用量に制限があるため、15質量部を超える添加は実用に適さない。

【0037】

本実施形態では、崩壊性と摩損度のバランスをとるために、b)糖類：c)結晶セルロースの質量比が4：6～9：1である。結晶セルロースの質量比が4：6よりも多くなると、錠剤中での結晶セルロースの絡まりあいが強くなり、崩壊を遅延させてしまう。一方9：1未満にすると、錠剤の成形性が低下し、摩損しやすくなり実用に適さない。好ましくは5：5～9：1、より好ましくは7：3～9：1、さらに好ましくは7：3～8：2である。

【0038】

また、固形製剤に対して、a)生薬エキス末又は漢方エキス末を50～90質量部含むことが好ましい。より好ましくは、55質量部～85質量部、さらに好ましくは、60質量部～80質量部である。

【0039】

<添加剤>

本実施形態の固形製剤は、上記したa)生薬エキス末または漢方エキス末、b)糖類、c)結晶セルロース、d)崩壊剤以外の成分を含んでも良い。そのような成分としては他の賦形剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色料、甘味剤、界面活性剤などが挙げられる。

【0040】

賦形剤としては、キシリトール、マルチトール、ソルビトール等の糖アルコール類、コメ澱粉、小麦澱粉、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等のデンプン類、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、無水ケイ酸、含水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム等の無機類等が挙げられる。

過去

【0041】

結合剤としては、ゼラチン、プルラン、カラギーナン、キサンタンガム、タマリンドガム、ベクチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム等の水溶性多糖類、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、メチルセルロース等のセルロース類、アルファー化デンプン、デンプン糊等のデンプン類、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子類等が挙げられる。

流動化剤としては含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

【0042】

滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

矯味剤としてはグルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、1-メントールなどが挙げられる。香料としてはオレンジ、バニラ、ストロベリー、ヨーグルト、メントール等が挙げられる。

【0043】

10

20

30

40

50

着色剤としては食用赤色 3 号、食用黄色 5 号、食用青色 1 号等の食用色素、リボフラビンなどが挙げられる。

【 0 0 4 4 】

甘味剤としてはアスパルテーム、サッカリン、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア等が挙げられる。

【 0 0 4 5 】

界面活性剤としては、リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

< 製造方法 >

次に混合粉体から固形製剤を得る方法について説明する。

直接打錠法では、上述の生薬エキス末または漢方エキス末、糖類、結晶セルロース、崩壊剤を含む粉体を一般的な方法で混合し、打錠機に投入し、圧縮成形することで、簡便に固形製剤が得られる。

【 0 0 4 7 】

混合機としては一般的なタンブラー混合機、V 型混合機などを用いることができるが、少量であれば、混合粉体をポリ袋入れ、混合しても構わない。

【 0 0 4 8 】

打錠機としては、一般的にロータリー打錠機（「リブラ 2」（商品名）、「クリーンプレス・コレクト 1 2 H U K」（商品名）；菊水製作所）を挙げることができる。粉末を臼に供給するフィーダー部は、粉末の流動性や顆粒の大きさにより攪拌フィーダーやオープンフィーダーなどフィーダーの種類を選択することができる。また、実験室規模の実験では、一般的な単発打錠機（MODEL - 1 3 2 1 D W；アイコーエンジニアリング、T a b F l e x（商品名）；岡田精工）を使用することができる。

【 0 0 4 9 】

< 固形製剤の形態 >

固形製剤とは、粉体混合物を圧縮成形して得られたものであり、具体的には、錠剤、顆粒剤、丸剤等が挙げられる。本実施形態において、好ましくは錠剤である。

【 実施例 】

【 0 0 5 0 】

本発明を実施例に基づいて説明する。

物性の測定方法及び条件は以下の通りである。

【 0 0 5 1 】

< 結晶セルロースの重合度 >

第 1 5 改正日本薬局方結晶セルロースの確認試験（3）を用いた。

【 0 0 5 2 】

< 結晶セルロースの見掛けタッピング比容積（ $\text{cm}^3 / \text{g}$ ） >

粉体 3 0 g を  $1 0 0 \text{ cm}^3$  のガラス製メスシリンダーに疎充填し、ゴム板を敷いた衝撃の低い台の上で、手でタッピングを行う。タッピングは数  $\text{cm}$  の高さから台に垂直に落とすようにして行い、粒子層の圧密が止まるまで行う。タッピング終了後、粒子層の容積を読み取り、3 0 g で除する。3 回測定し、その平均値を求めた。

【 0 0 5 3 】

< 結晶セルロースの比表面積（ $\text{m}^2 / \text{g}$ ） >

マイクロメリティクス（株）製、商品名「T r i S T A R」を用い、吸着ガスとして窒素を使用し B E T 法により測定した。各結晶セルロース粉体を約 1 g ずつセルに仕込み測定した。測定に用いた各結晶セルロース粉体は、1 1 0 で 3 時間減圧乾燥したものを使用した。

【 0 0 5 4 】

< 結晶セルロースの粒子内細孔容積（ $\text{cm}^3 / \text{g}$ ） >

10

20

30

40

50

島津製作所（株）製「オートポア 9520 型」（商品名）を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求めた。測定に用いた各結晶セルロース粉体は、室温で 15 時間減圧乾燥したものを使用した。初期圧 20 kPa の測定によって得られた細孔分布から、細孔径 0.1 ~ 15  $\mu\text{m}$  の範囲にある明確なピーク部分を粒子内細孔容積として計算した。

#### 【0055】

< 結晶セルロースの見掛け比容積 ( $\text{cm}^3 / \text{g}$ ) >

100  $\text{cm}^3$  のメスシリンダーを使用し、各結晶セルロース粉体を定量フィーダーなどを用いて 2 ~ 3 分かけて粗充填し、粉体層上面を筆のような軟らかい刷毛で水平にならし、その容積を読み取り、これを粉体試料の重量で割った値を見かけ比容積とした。粉体の重量は、容積が 70 ~ 100  $\text{cm}^3$  になるように適宜設定した。

10

#### 【0056】

< SEM による結晶セルロース粒子表面及び細孔の観察及び評価 >

各セルロース試料を、カーボンテープを貼った試料台に載せ、白金-パラジウムを真空蒸着（この際の蒸着膜の膜厚は 20 nm 以下）し、日本電子（製）「JSM-5510LV」（商品名）を使用し、加速電圧 6 kV、倍率 250 ~ 1500 倍で観察した場合に、一次粒子が連続して凝集し、一次粒子の境界が明確であり、確認できる細孔の中央細孔径が 0.1  $\mu\text{m}$  以上である一次粒子が凝集した二次凝集粒子構造を有するものをとし、それ以外の構造を取るものを  $\times$  とした。

#### 【0057】

< 安息角 ( $^\circ$ ) >

20

杉原式安息角測定器（スリットサイズ奥行 10  $\times$  幅 50  $\times$  高さ 14 mm、幅 50 mm の位置に分度器を設置）を使用し、定量フィーダーを使用し、粉体を 3 g / 分でスリットに投下した際の動的自流動性を測定した。装置底部と粉体の形成層の角度が安息角である。

#### 【0058】

< 錠剤硬度 >

シュロインゲル硬度計で、錠剤を破壊するのに必要な荷重を求め、錠剤 10 個の平均値を算出した。錠剤硬度 70 ~ 300 N が実用範囲内であり、良好な錠剤硬度である。

#### 【0059】

< 錠剤の崩壊試験 >

日本薬局方収載の一般試験法「崩壊試験法」に従って実施した。試験液には水を用い、ディスクを使用しない方法で、錠剤の崩壊時間を測定し、錠剤 6 個の平均値を算出した。崩壊時間 2 ~ 20 分が実用範囲内であり、良好な崩壊時間である。

30

#### 【0060】

< 錠剤の摩損度試験 >

第 15 改正日本薬局方、製剤総則に従って実施した。一定速度の 25 rpm で回転する円筒中に錠剤を 20 錠入れ、中板により錠剤の落下を繰り返した。8 分間回転させ、円筒内の錠剤を取り出した。破損分離した粉及び小粒子を篩別除去して質量を測定し、減少した質量をもとの質量に対する百分率で示した。摩損度 0.5 % 以下が実用範囲内であり、良好な摩損度である。

#### 【0061】

40

< 錠剤の重量 CV >

打錠（ロータリー打錠）により得られた錠剤 10 錠の重量を測定し、平均重量と、重量の標準偏差を求め、（標準偏差 / 平均重量） $\times$  100（%）で定義される変動係数を重量 CV という。重量 CV が小さいほど、重量のばらつきが小さいことを意味する。重量 CV 1 % 以下が実用範囲内であり、良好な重量 CV である。

#### 【0062】

[ 実施例 1 ]

防風通聖散料エキス - F（アルプス薬品工業）：330.0 g、糖類としてトレハロース P（旭化成ケミカルズ）：237.6 g、結晶セルロースとしてセオラス UF-702（旭化成ケミカルズ）：26.4 g、崩壊剤としてクロスボビドンであるポリプラスドン

50

X L - 1 0 ( I S P ジャパン ) : 6 . 0 g をポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに滑沢剤として植物性ステアリン酸マグネシウム ( 太平化学産業 ) : 3 . 0 g を加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 ( リブラ2 ; 菊水製作所 ) に仕込み、打錠圧12kNで重量280mg、直径8.5mm、12Rの錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度119N、崩壊時間9.3分、摩損度0.37%であり、重量C V 0.49%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【 0 0 6 3 】

[ 実施例 2 ]

トレハロースP ( 旭化成ケミカルズ ) : 105.6g、結晶セルロースとしてセオラスUF - 702 ( 旭化成ケミカルズ ) : 158.4gに変更したこと以外は、実施例1と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度127N、崩壊時間16.5分、摩損度0.27%であり、重量C V 0.40%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【 0 0 6 4 】

[ 実施例 3 ]

防風通聖散料エキス - F ( アルプス薬品工業 ) : 354.0g、トレハロースP ( 旭化成ケミカルズ ) : 216.0g、結晶セルロースとしてセオラスUF - 702 ( 旭化成ケミカルズ ) : 24.0g、ポリプラスドンX L - 10 ( I S P ジャパン ) : 6.0gをポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム ( 太平化学産業 ) : 3.0gを加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 ( リブラ2 ; 菊水製作所 ) に仕込み、打錠圧12kNで重量280mg、直径8.5mm、12Rの錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度117N、崩壊時間9.8分、摩損度0.38%であり、重量C V 0.52%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【 0 0 6 5 】

[ 実施例 4 ]

トレハロースP ( 旭化成ケミカルズ ) : 168.0g、結晶セルロースとしてセオラスUF - 702 ( 旭化成ケミカルズ ) : 72.0gに変更したこと以外は、実施例3と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度123N、崩壊時間12.4分、摩損度0.32%であり、重量C V 0.48%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【 0 0 6 6 】

[ 実施例 5 ]

トレハロースP ( 旭化成ケミカルズ ) : 96.0g、結晶セルロースとしてセオラスUF - 702 ( 旭化成ケミカルズ ) : 144.0gに変更したこと以外は、実施例3と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度127N、崩壊時間17.8分、摩損度0.27%であり、重量C V 0.43%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【 0 0 6 7 】

[ 実施例 6 ]

防風通聖散料エキス - F ( アルプス薬品工業 ) : 390.0g、トレハロースP ( 旭化成ケミカルズ ) : 162.0g、結晶セルロースとしてセオラスUF - 702 ( 旭化成ケミカルズ ) : 18.0g、ポリプラスドンX L - 10 ( I S P ジャパン ) : 30.0gをポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム ( 太平化学産業 ) : 3.0gを加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 ( リブラ2 ; 菊水製作所 ) に仕込み、打錠圧12kNで重量280mg、直径8.5mm、12Rの錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度116N、崩壊時間11.8分、摩損度0.41%であり、重量C V 0.98%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【 0 0 6 8 】

## 〔実施例 7〕

トレハロース P (旭化成ケミカルズ) : 72.0 g、結晶セルロースとしてセオラス UF-702 (旭化成ケミカルズ) : 108.0 g に変更したこと以外は、実施例 6 と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度 123 N、崩壊時間 18.3 分、摩損度 0.32 % であり、重量 CV 0.91 % であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

## 【0069】

## 〔比較例 1〕

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業) : 354.0 g、トレハロース P (旭化成ケミカルズ) : 240.0 g、ポリプラスドン XL-10 (ISP ジャパン) : 6.0 g をポリ袋に入れ、手で 3 分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30 秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ 2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧 12 kN で重量 280 mg、直径 8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度 110 N、崩壊時間 9.5 分、摩損度 0.55 % であり、重量 CV 0.56 % であり、摩損度が実用範囲内にならなかった。

10

## 【0070】

## 〔比較例 2〕

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業) : 354.0 g、トレハロース P (旭化成ケミカルズ) : 72.0 g、結晶セルロースとしてセオラス UF-702 (旭化成ケミカルズ) : 168.0 g、ポリプラスドン XL-10 (ISP ジャパン) : 6.0 g をポリ袋に入れ、手で 3 分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30 秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ 2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧 12 kN で重量 280 mg、直径 8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度 132 N、崩壊時間 20.4 分、摩損度 0.24 % であり、重量 CV 0.42 % であり、崩壊性が実用範囲内にならなかった。

20

## 【0071】

## 〔比較例 3〕

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業) : 390.0 g、トレハロース P (旭化成ケミカルズ) : 150.0 g、ポリプラスドン XL-10 (ISP ジャパン) : 60.0 g をポリ袋に入れ、手で 3 分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30 秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ 2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧 12 kN で重量 280 mg、直径 8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度 114 N、崩壊時間 10.6 分、摩損度 0.58 % であり、重量 CV 0.99 % であり、摩損度が実用範囲内にならなかった。

30

## 【0072】

## 〔比較例 4〕

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業) : 390.0 g、結晶セルロースとしてセオラス UF-702 (旭化成ケミカルズ) : 150.0 g、ポリプラスドン XL-10 (ISP ジャパン) : 60.0 g をポリ袋に入れ、手で 3 分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30 秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ 2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧 12 kN で重量 280 mg、直径 8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度 131 N、崩壊時間 22.0 分、摩損度 0.26 % であり、重量 CV 0.85 % であり、崩壊性が実用範囲内にならなかった。

40

## 【0073】

## 〔比較例 5〕

防風通聖散料エキス - F (アルプス薬品工業) : 420.0 g、トレハロース P (旭化

50

成ケミカルズ) : 126.0 g、結晶セルロースとしてセオラスUF-702 (旭化成ケミカルズ) : 54.0 g をポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧12 kN で重量280 mg、直径8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度121 N、崩壊時間20.8分、摩損度0.34%であり、重量CV0.96%であり、崩壊性が実用範囲内にならなかった。

実施例1~10及び比較例1~5を表5に示す。

【0074】

【表5】

	a) エキス末	b) 糖類	c) 結晶セルロース	d) 崩壊剤	効果				
	防風通聖散	トレハロース	UF-702	クロスボビドン	b:c	硬度	崩壊時間	摩損度	重量CV
	[質量部]	[質量部]	[質量部]	[質量部]	-	[N]	[分]	[%]	[%]
実施例1	55	39.6	4.4	1	9:1	119	9.3	0.37	0.49
実施例2	55	17.6	26.4	1	4:6	127	16.5	0.27	0.40
実施例3	59	36	4	1	9:1	117	9.8	0.38	0.52
実施例4	59	28	12	1	7:3	123	12.4	0.32	0.48
実施例5	59	16	24	1	4:6	127	17.8	0.27	0.43
実施例6	65	27	3	5	9:1	116	11.8	0.41	0.98
実施例7	65	12	18	5	4:6	123	18.3	0.32	0.91
比較例1	59	40	0	1	-	110	9.5	0.55	0.56
比較例2	59	12	28	1	3:7	132	20.4	0.24	0.42
比較例3	65	25	0	10	-	114	10.6	0.58	0.99
比較例4	65	0	25	10	-	131	22	0.26	0.85
比較例5	70	21	9	0	7:3	121	20.8	0.34	0.96

【0075】

【実施例8】

防風通聖散料エキス-F (アルプス薬品工業) : 534.0 g、トレハロースP (旭化成ケミカルズ) : 54.0 g、結晶セルロースとしてセオラスUF-711 (旭化成ケミカルズ) : 6.0 g、ポリプラスドンXL-10 (ISPジャパン) : 6.0 g をポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧12 kN で重量280 mg、直径8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度116 N、崩壊時間17.1分、摩損度0.41%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【0076】

【実施例9】

防風通聖散料エキス-F (アルプス薬品工業) : 534.0 g、トレハロースP (旭化成ケミカルズ) : 24.0 g、結晶セルロースとしてセオラスUF-711 (旭化成ケミカルズ) : 36.0 g、ポリプラスドンXL-10 (ISPジャパン) : 6.0 g をポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧12 kN で重量280 mg、直径8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度117 N、崩壊時間19.8分、摩損度0.38%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【0077】

【実施例10】

防風通聖散料エキス-F (アルプス薬品工業) : 480.0 g、トレハロースP (旭化成ケミカルズ) : 24.0 g、結晶セルロースとしてセオラスUF-711 (旭化成ケミカルズ) : 36.0 g、ポリプラスドンXL-10 (ISPジャパン) : 60.0 g をポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業) : 3.0 g を加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機 (リブラ2 ; 菊水製作所) に仕込み、打錠圧12 kN で重量280 mg、直径8.5 mm、12 R の錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度120 N、崩壊時間19.8分、摩損度0.38%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

1分、摩損度0.36%であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

【0078】

【表6】

	a) エキス末	b) 糖類	c) 結晶セルロース	d) 崩壊剤	効果			
	防風通聖散	トレハロース	UF-711	クロスボイドン	b:c	硬度	崩壊時間	摩損度
	[質量部]	[質量部]	[質量部]	[質量部]	-	[N]	[分]	[%]
実施例8	89	9	1	1	9:1	116	17.1	0.41
実施例9	89	4	6	1	4:6	117	19.8	0.38
実施例10	80	4	6	10	4:6	120	19.1	0.36

10

【0079】

実施例8～10は、エキス末が非常に多い錠剤の実施例である。通常、べたつきがあるエキス末の量が多いと、錠剤の崩壊時間が長くなる。しかし、実施例8～10では、崩壊時間が20分以内であり、崩壊性が向上していることがわかる。加えて、錠剤の摩損度も0.5%以下と低いことがわかる。

【0080】

[実施例11]

防風通聖散料エキス-F(アルプス薬品工業):390.0g、トレハロースP(旭化成ケミカルズ):126.0g、結晶セルロースとしてセオラスUF-702(旭化成ケミカルズ):54.0g、ポリプラスドンXL-10(ISPジャパン):30.0gをポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業):3.0gを加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機(リブラ2;菊水製作所)に仕込み、打錠圧12kNで重量280mg、直径8.5mm、12Rの錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度120N、崩壊時間14.1分、摩損度0.36%、重量CV0.94であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

20

【0081】

[実施例12]

防風通聖散料エキス-F(アルプス薬品工業):390.0g、トレハロースP(旭化成ケミカルズ):126.0g、結晶セルロースとしてセオラスUF-711(旭化成ケミカルズ):54.0g、ポリプラスドンXL-10(ISPジャパン):30.0gをポリ袋に入れ、手で3分間振り混ぜ、さらに植物性ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業):3.0gを加え、30秒混合した。この混合粉体をロータリー打錠機(リブラ2;菊水製作所)に仕込み、打錠圧12kNで重量280mg、直径8.5mm、12Rの錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度124N、崩壊時間16.1分、摩損度0.32%、重量CV0.61であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

30

【0082】

[実施例13]

結晶セルロースとして、セオラスKG-802(旭化成ケミカルズ)に変更したこと以外は、実施例12と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度127N、崩壊時間16.3分、摩損度0.26%、重量CV0.65であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

40

【0083】

[実施例14]

崩壊剤として、アルファ化澱粉であるSWELESTAR PD-1(旭化成ケミカルズ)に変更したこと以外は、実施例12と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度123N、崩壊時間16.5分、摩損度0.32%、重量CV0.61であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

50

## 【 0 0 8 4 】

## [ 実施例 1 5 ]

崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウムであるキッコレートND-200（旭化成ケミカルズ）に変更したこと以外は、実施例12と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度124N、崩壊時間16.4分、摩損度0.31%、重量CV0.62であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

## 【 0 0 8 5 】

## [ 実施例 1 6 ]

崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウムであるキッコレートND-200（旭化成ケミカルズ）：15.0g及び部分アルファ化澱粉であるPCSPC-10（旭化成ケミカルズ）：15.0g（クロスカルメロースナトリウム：部分アルファ化澱粉＝1：1）に変更したこと以外は、実施例12と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度123N、崩壊時間13.1分、摩損度0.32%、重量CV0.6であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

## 【 0 0 8 6 】

## [ 実施例 1 7 ]

漢方エキス末である防風通聖散料エキス-F（アルプス薬品工業）から、生薬エキス末であるギムネマエキスパウダーMG（丸善製薬株式会社）に変更したこと以外は、実施例12と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度120N、崩壊時間15.5分、摩損度0.36%、重量CV0.58であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

## 【 0 0 8 7 】

## [ 実施例 1 8 ]

漢方エキス末である防風通聖散料エキス-F（アルプス薬品工業）から、紫胡桂枝湯乾燥エキス-F（アルプス薬品工業）に変更したこと以外は、実施例12と同様にして、錠剤を作製した。打錠障害なく打錠でき、得られた錠剤は硬度122N、崩壊時間19.5分、摩損度0.33%、重量CV0.65であり、硬度、崩壊性、摩損度ともに良好であった。

実施例11～18の結果を表7に示す。

## 【 0 0 8 8 】

## 【 表 7 】

	処方						効果						
	生薬または漢方薬	糖類		結晶セルロース		崩壊剤		b:c	硬度	崩壊時間	摩損度	重量CV	
	[質量部]	[質量部]	[質量部]	[質量部]	[質量部]	[質量部]	-	[N]	[分]	[%]	[%]		
実施例 11	防風通聖散	65	トレハロース	21	UF-702	9	クロスボビドン	5	7:3	120	14.1	0.36	0.94
実施例 12	防風通聖散	65	トレハロース	21	UF-711	9	クロスボビドン	5	7:3	124	16.1	0.32	0.61
実施例 13	防風通聖散	65	トレハロース	21	KG-802	9	クロスボビドン	5	7:3	127	16.3	0.26	0.65
実施例 14	防風通聖散	65	トレハロース	21	UF-711	9	アルファー化澱粉	5	7:3	123	16.5	0.32	0.61
実施例 15	防風通聖散	65	トレハロース	21	UF-711	9	クロスカルメロースナトリウム	5	7:3	124	16.4	0.31	0.62
実施例 16	防風通聖散	65	トレハロース	21	UF-711	9	クロスカルメロースナトリウム /部分アルファー化澱粉=1:1	5	7:3	123	13.1	0.32	0.6
実施例 17	ギムネマ	65	トレハロース	21	UF-711	9	クロスボビドン	5	7:3	120	15.5	0.36	0.58
実施例 18	紫胡桂枝湯	65	トレハロース	21	UF-711	9	クロスボビドン	5	7:3	122	19.5	0.33	0.65

## 【 産業上の利用可能性 】

## 【 0 0 8 9 】

本発明は医薬品、健康食品あるいは栄養補助食品として用いられる生薬エキス末または漢方エキス末を含有する固形製剤に関する。特に、直接打錠方法によって、製造される固形製剤において有効である。本発明によれば、特に、生薬エキス末または漢方エキス末のべたつきにより、錠剤の崩壊遅延が問題となり、錠剤化が困難であった生薬または漢方薬に対して、実用的な錠剤硬度および摩損度、崩壊性のバランスが取れた錠剤を簡便な方法で得ることができる。



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		
A 6 1 K 36/00	(2006.01)	A 6 1 K 35/78		W
A 6 1 K 36/18	(2006.01)	A 6 1 K 35/78		C

(72) 発明者 大生 和博  
宮崎県延岡市旭町 2 丁目 1 番 3 号 旭化成ケミカルズ株式会社内

審査官 原田 隆興

(56) 参考文献 特開 2 0 0 6 - 0 8 3 1 6 2 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 5 1 9 8 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 0 6 - 1 4 3 6 5 0 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 9 / 0 3 8 1 4 5 ( W O , A 1 )

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K	4 7 / 3 8
A 6 1 K	9 / 2 0
A 6 1 K	3 6 / 0 0
A 6 1 K	3 6 / 1 8
A 6 1 K	4 7 / 2 6
A 6 1 K	4 7 / 3 2
A 6 1 K	4 7 / 3 6