



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 9/00, 47/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/04670 (43) 国際公開日 1993年3月18日 (18.03.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01097 (22) 国際出願日 1992年8月28日 (28. 08. 92) (30) 優先権データ 特願平3/220435 1991年8月30日 (30. 08. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 昭和薬品化工株式会社 (SHOWA YAKUHIN KAKO CO., LTD.) [JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋2丁目17番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 伊藤洋治 (ITO, Yoji) [JP/JP] 平井康夫 (HIRAI, Yasuo) [JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋2丁目17番11号 昭和薬品化工株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

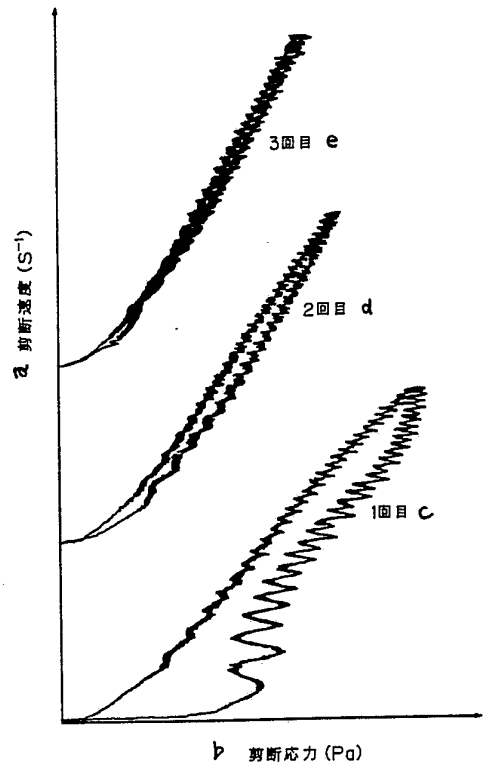
(54) Title : DRY GEL COMPOSITION

(54) 発明の名称 ドライゲル組成物

- a ... Shear rate
- b ... Shearing stress
- c ... 1st time
- d ... 2nd time
- e ... 3rd time

(57) Abstract

A dry gel composition containing 40 wt. % or less of an orally administrable medicine, 3 wt. % or more of a gelling agent and 5 wt. % or less of a binder and giving a porridgy aqueous gel composition when 1 part by weight thereof is mixed with 2 to 15 parts by weight of water at 40 °C or below. An example of usable gelling agents is 50 wt. % or more of gelatinized starch, while examples of the orally administrable medicine include cinnarizine. When mixed with a given amount of water, the composition gives a homogeneous aqueous gel composition having a viscosity of around 100 to 500 cP and preferably a thixotropy. The aqueous gel composition can be readily swallowed even by the aged having a reduced swallowing function without being aspirated into the trachea, so that it is useful for the pharmacotherapy of the aged. In addition, it can be prepared in a short time in an extremely simplified manner just before the use.



(57) 要約

40重量%以下の経口投与可能な医薬、3重量%以上のゲル化剤、及び5重量%以下の結合剤を含むドライゲル組成物であって、該組成物1重量部に対して2ないし15重量部の水を添加して40℃以下で混合すると粥状の水性ゲル組成物を与えるドライゲル組成物が提供される。ゲル化剤として例えば50重量%以上の α 化デンプンを使用することができ、経口投与可能な医薬としてはシンナリジン等を挙げるができる。このドライゲル組成物は、所定量の水を添加して混合すると100ないし500センチポアズ程度の粘度を有し、好ましくはチキソトロピー性を示す均一な水性ゲル組成物を与える。該水性ゲル組成物は、嚥下機能の低下した高齢者にも容易に嚥下することができ、気管内に吸引されることもないので高齢者の薬物治療に有用である。また、水性ゲル組成物の調製は、用時に短時間で行うことができ、かつ操作も極めて簡単である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コートジボワール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェッコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

明 細 書
ドライゲル組成物

技術分野

この発明は、経口投与可能な医薬を含み、用時に所定量の水を添加して混合すると粥状のゲル組成物を与えるドライゲル組成物に関する。

背景技術

近年、人口の高齢化が進むにつれ、老人医療に対する関心が高まっている。高齢者は、一般に嚥下機能が健常人に比べて低下しており、固形製剤である錠剤やカプセル剤を容易に嚥下することができない。このため、高齢者を対象とする医療では、壮年者と同等の薬物を用いた薬物治療を行うことが一般には困難であった。また、高齢者を対象とする医療では複数の疾患の治療を目的とする場合も多く、薬物治療の際には固体制剤を含む複数の医薬が処方されているのが普通である。このため、複数の異なる形状の医薬の嚥下に多大の労力と苦痛を伴う場合があった。また、高齢者の薬物治療のために、固形のカプセル剤等に代えてシロップ剤等の液剤を用いることが提案されている。しかし、高齢者は一般に気管分岐部の反射機能が低下しており、嚥下時に液剤の一部が気管内に吸引されることが多いので、慎重に投与を行う必要がある。特に、家庭において介護者が介護行為をなす際に、誤吸引により患者が呼吸困難に陥る等の深刻な問題を引き起こす可能性があった。

従って、本発明は、高齢者が容易に嚥下可能な製剤を用時に調製できる組成物を提供することを目的としている。

さらに具体的には、本発明は、経口投与可能な医薬を含有し、所定量の水を添加して混合した場合に加熱することなく水性ゲル組成物を速やかに与えるドライゲル組成物を提供することを目的としている。

発明の開示

本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力したところ、ゲル構造を含む粥状

のゲル組成物が容易に嚥下反射を引き起こすので、嚥下機能が低下した高齢者にも嚥下可能であり、気管内に誤吸引される恐れもないことを見出した。また、該ゲル組成物は、水を添加して40℃以下で混合した場合に速やかにゲルを形成する性質を有するゲル化剤を成分とするドライゲル組成物から、容易に調製することができることを見出した。本発明は、これらの知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、組成物全重量に対して40重量%以下の経口投与可能な医薬、3重量%以上のゲル化剤、及び5重量%以下の結合剤を含むドライゲル組成物であって、該組成物1重量部に対して2ないし15重量部の水を添加して混合すると粥状の水性ゲル組成物を与える組成物が提供される。

本発明の一態様によれば、40重量%以下の経口投与可能な医薬、50重量%以上の α 化デンプン、及び5重量%以下の結合剤を含むドライゲル組成物であって、該組成物1重量部に対して6ないし8重量部の水を添加して混合すると水性ゲル組成物を与える組成物が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、表1に示された組成物7の1重量部に対して8重量部の水を添加して混合して60分間放置した後、コーンプレート型回転粘度計を用いて各剪断速度に対する水性ゲル組成物の剪断応力を測定した場合のヒステリシスカーブを示す図である。

第2図は、表1に示された組成物6の1重量部に対して8重量部の水を添加して混合して60分間放置した後、コーンプレート型回転粘度計を用いて各剪断速度に対する水性ゲル組成物の剪断応力を測定した場合のヒステリシスカーブを示す図である。

第3図は、表4に記載された組成物12の1重量部に対して3重量部の水を添加して混合して60分間放置した後、コーンプレート型回転粘度計を用いて各剪断速度に対する水性ゲル組成物の剪断応力を測定した場合のヒステリシスカーブを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明のドライゲル組成物は、特定量の水を添加して40℃以下の温度で、好ましくは15～25℃で攪拌すると、膨潤して嵩高くなるとともに水性ゲル組成物を与える。

一般に、ゲルとは分散媒に分散したコロイド粒子がその親和力によって集合して二次的な構造を形成した状態をいう。本発明のドライゲル組成物に水を添加し攪拌後に得られる水性ゲル組成物は構造粘性を有するが、水性ゲル組成物がチキソトロピー性を示すことが好ましい。一般には、チキソトロピー性とは、等温状態において水性ゲル組成物に機械的ストレスを加えた場合、ゲル構造が破壊されて粘性が低下するが、しばらく放置した後に再びゲル構造が再生して粘性が回復する性質である。水性ゲル組成物がチキソトロピー性を有する場合、本発明のドライゲル組成物に水を添加して混合すると、混合操作の程度や混合時間によらず再現性よく一定の水性ゲル組成物が得られるので好ましい。

本発明のドライゲル組成物より得られた水性ゲル組成物の性質は、例えば、コーンプレート型回転粘度計を用いて各剪断速度に対する水性ゲル組成物の粘度を測定し、そのヒステリシスカーブから応力の変化に対する水性ゲル組成物の剪断応力変化を観察することにより確認することができる。本発明のドライゲル組成物から得られた水性ゲル組成物のヒステリシスカーブの例を添付の第1図ないし第3図に示す。

回転数の上昇につれて回転数とトルクとの関係を表す流動曲線が上向きに曲がることは、回転数の増加に伴って試料のズレ変形速度が大きくなるために、水性ゲル組成物内部の構造の破壊が大きくなり、見かけの粘度の減少が大きくなることを示している。従って、粘性のヒステリシスを示す曲線の弓型の程度が大きいほど機械的ストレスによるゲル構造の破壊が大きいので、これをチキソトロピーの程度を示す指標とすることもできる。回転数を減少させていく過程において破壊された水性ゲル組成物内部のゲル構造がすぐに再生しない場合には、見かけの粘度は変化しないので、ヒステリシスカーブの面積が大きくなる。このような水性ゲル組成物は、咀嚼により構造が破壊されたのちに流動性を保つので、嚥下し易いという性質を有しており、水性ゲル組成物として好ましい。回転数を減少さ

せていく場合に、破壊された水性ゲル組成物内部のゲル構造が直ちに再生される場合には、ヒステリシスカーブの面積が小さくなるが、このような性質を有する水性ゲル組成物の特性は第3図に示されている。

本発明のドライゲル組成物に含まれるゲル化剤は、本発明のドライゲル組成物に上記のような性質を与える物質であり、具体的には、最大吸収量以下の水を添加して40℃以下の温度で、好ましくは15～25℃で攪拌すると、速やかにゲル化する性質を有する物質である。ゲル化剤としてチキソトロップ、すなわち上記の条件により生成したゲルがチキソトロピー性を示す物質を使用することが好ましい。本発明の組成物に使用されるゲル化剤としては、例えば、 α 化デンプン、デンプンリン酸エステルナトリウム、カラギーナン、ローカストビーンガム、カラギーナン及びローカストビーンガムの混合物、カルボキシメチル化デンプン、LMペクチンとカルシウムイオン含有物質または酸性物質との混合物、グアーガム、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物、トラガント末、ベントナイト、ベントナイト及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物、結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物等を挙げるができるがこれらに限定されることはない。これらのうち、 α 化デンプンを使用することが好ましい。

本発明に好適に使用される α 化デンプンとは、X線で干渉輪を示さない状態のデンプンをいい、例えばデンプン粒に水を加えて加熱する方法や、硝酸カルシウムや水酸化ナトリウム溶液の様な膨潤試薬で処理する方法、またはデンプンをオキシ塩化リン等によりエーテル化、エステル化する方法により製造することができる。さらに上記の様に α 化したデンプンを、例えば80℃以上で乾燥して水分を15%以下にした α 化デンプンも使用することができる。本発明にさらに好適に使用される α 化デンプンとしては、例えば、ホットロール法によりトウモロコシのデンプンから製造されたものを挙げることができ、これらは、例えば松谷化学工業株式会社より入手することができる。これらの α 化デンプンの水分含有率は、通常13重量%以下、好ましくは10重量%以下であり、粒度は150 μ m以下である。

また、本発明に使用される他のゲル化剤も市販されており、例えば、デンプン

リン酸エステルナトリウムとしてはピオニール1500（松谷化学工業株式会社製）、カラギーナンとしてはゲニュゲル SWG-J（コペンハーゲン・ペクチンファクトリー社製）、カルボキシメチル化デンプンとしてはプリモジェル（松谷化学工業株式会社製）、LMペクチンとしてはGENUペクチン、グアーガムとしてはグアーコー、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしてはL-HPC(LH-31)及びL-HPC(LH-21)、結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物としてはアビセルRC-591NF等を用いればよい。

本発明のドライゲル組成物に含有される医薬は、経口投与により胃腸管内で溶解吸収されて薬効を発揮する医薬及び消化管内で使用する医薬、すなわち経口投与可能な医薬であればいかなるものであってもよい。これらの医薬として、例えばイブプロフェン、フェンブフェン等の解熱鎮痛剤；ベタヒスチン、ジフェニドール等の鎮暈剤；イミプラミン、アミトリプチリン、ジアゼパム、ハロペリドール、チミペロン等の精神神経用剤；プロメタジン、サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン等を含む総合感冒剤；イデベノン等の中枢神経用剤；ダントロレン、クロルフェネシン等の骨格筋弛緩剤；アフロクァロン、エペリゾン等の鎮痙剤；ジギタリス、ジゴキシン等の強心剤；プロカインアミド、アテノロール、ピンドロール、プロプラノロール等の不整脈用剤；ヒドロクロロチアジド、フロセミド等の利尿剤；カプトプリル、プラゾシン、メチルドパ等の血圧降下剤；ジピリダモール、ジルチアゼム、トラピジル、ニフェジピン、イソソルビド等の血管拡張剤；ビンボセチン、イフェンプロジル、ペントキシフィリン、ニカルジピン、シンナリジン、ジヒドロエルゴトキシン等の循環器官用薬；デキストロメトルファン等の鎮咳去痰剤；ジサイクロミン、テプレノン等の消化性潰瘍用剤；酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等の制酸剤；センノシド等の下剤；カリジノゲナーゼ等のホルモン剤；アルファカルシドール、ベンフォチアミン、ピリドキシン及びシアノコバラミン等のビタミン剤；乳酸カルシウム等のカルシウム剤；チクロピジン等の血液用剤；アロプリノール等の痛風用剤；テガフル等の抗悪性腫瘍剤等を挙げることができるが、本発明に使用される医薬はこれらに限定されることはない。また、これらの医薬の2以上を組み合わせ使用してもよく、これらの医薬の酸付加塩、塩基付加塩も使用することができる。酸付加

塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、乳酸塩、カルバミン酸塩等を挙げることができ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、アンモニウム塩、アミン付加塩等を挙げることができる。

本発明のドライゲル組成物に含有さ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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。

本発明のドライゲル組成物は、上記の成分のうち経口投与可能な医薬を組成物重量に対して40重量%以下、ゲル化剤を組成物重量に対して3重量%以上、好ましくは10重量%以上、及び結合剤を組成物重量に対して5重量%以下の割合で含む組成物である。本発明の好ましい態様として、ゲル化剤として α 化デンプンを含むドライゲル組成物は、経口投与可能な医薬を組成物重量に対して40重量%以下、ゲル化剤として α 化デンプンを組成物重量に対して50重量%以上、好ましくは60重量%以上、及び結合剤を組成物重量に対して5重量%以下の割合で含む組成物を挙げることができる。

本発明のドライゲル組成物は、該組成物1重量部に対して2ないし15重量部の水を添加して混合すると、膨潤して嵩高くなり水性ゲル組成物を与える。このようにして得られた水性ゲル組成物は、外観が一般には粥状であり、自己流動性を示し、例えば100ないし500センチポアズ程度の粘度を有する。このような水性ゲル組成物を得るために添加すべき水の量は、ゲル化剤のゲル化力の程度及びドライゲル組成物中のゲル化剤の配合割合に応じて上記の範囲内で適宜選択される。例えば、結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物（アビセル）等のゲル化力の強いゲル化剤を使用する場合には、ゲル化剤の配合割合を少なくして添加すべき水の量を多くすればよく、また、 α 化デンプン等のゲル化力の弱いゲル化剤を使用する場合には、ゲル化剤の配合割合を多くして添加すべき水の量を少なくすればよい。添加すべき水は、ドライゲル組成物に対して全量を一時に添加するか、若しくは数度に分割して添加すればよく、その後なるべく速やかに1ないし2分間にわたって均一な水性ゲル組成物が得られるまで混合すればよい。混合はスプーン等を用いて40℃以下、好ましくは室温で

行えばよい。

本発明の好ましい態様として、ゲル化剤として α 化デンプンを組成物重量に対して50重量%以上の割合で含むドライゲル組成物は、該組成物1重量部に対して6ないし8重量部の水を添加して混合すると、チキソトロピー性を示す水性ゲル組成物を与える。この場合、ドライゲル組成物の乾燥状態での体積に対して3ないし3.5の体積に膨潤した水性ゲル組成物が得られる。本発明のドライゲル組成物を使用するにあたっては、この様な性状の水性ゲル組成物を患者に投与することが好ましい。より少量の水を添加した場合には、2ないし3分で水性ゲル組成物は米粉ダンゴあるいはプリン状となり、添加する水が上記の範囲をうわ回ると、得られた水性ゲル組成物は重湯状となるが、本発明のドライゲル組成物を使用するにあたっては、この様な水性ゲル組成物を使用してもよい。プリン状の水性ゲル組成物は、嚥下機能が比較的正常な患者への投与に適しており、一方、重湯状の水性ゲル組成物は経管投与にも適している。患者の状態に応じて添加する水の量を調節することにより、種々の水性ゲル組成物を選択することができ、より適切な薬物投与が可能になる。

本発明のドライゲル組成物は上記の成分の他、乳糖、D-マンニトール等の賦形剤；湿潤剤であるポリエチレングリコールやグリセリン等のグリコール類；ツインの界面活性剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、グァーガム等の増粘剤；用時水を添加した際に発泡する炭酸塩、炭酸水素塩、又は有機酸等を添加してもよい。炭酸塩、炭酸水素塩としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができ、有機酸としてはクエン酸、酒石酸、リンゴ酸等を挙げることができる。発泡剤は水性ゲルを嵩高くするために好適に使用される。その他に崩壊剤；pH調節剤；安定化剤；甘味料；着香剤；着色剤等を添加してもよい。ゲル化力の強いゲル化剤を使用する場合にはゲル化剤の配合割合が少ないので、組成物全体を嵩高くするために賦形剤の配合割合を多くすることが好ましい。また、本発明のドライゲル組成物に含まれる経口投与可能な医薬が苦味を有する場合には、苦味のマスクング剤を添加してもよい。この様なマスクング剤としてプロピレングリコール、グリセリン、又はポリエチレングリコール等のグリコール類、グルタミン酸カリウムやイノシン酸ナトリウ

ム等のうま味物質等を挙げることができる。また他の方法として、苦みを有する固形の医薬品を予め微粉化し、その表面をマスキング剤でコーティングしてもよい。コーティング剤としては、例えば、非水溶性のエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が好適に使用される。

本発明のドライゲルは、100～300 μm 程度の粒度を有する様に造粒することが好ましい。造粒は、有機溶剤、例えばエタノール、プロパノール等のアルコール類、塩化メチレン等の塩素化炭化水素、これらの混合物、またはこれらの有機溶剤と水との混合物等を用いて常法により行うことができる。造粒された本発明のドライゲル組成物は、用時に水を添加した場合にゲル化が極めて容易に起こるので好ましい。本発明のドライゲル組成物は、通常、未造粒の状態で10重量%以下、造粒時に5重量%以下の水分を含有する。造粒された本発明のドライゲル組成物を、さらに錠剤等の形態に打錠してもよい。錠剤の形状に成形した本発明のドライゲル組成物は、投与量の計数管理が必要な場合に好適に用いられる。錠剤等に成形する場合には、賦形剤や崩壊剤等を用いることができるが、これらは、本発明のドライゲル組成物の配合成分や使用目的等に応じて、当業者により適宜選択される。

本発明のドライゲルの製造方法としては、例えば回転軸に取りつけられた羽根を回転させて粉体の混合、混練を行い、凝集、せん断、転動、整粒作用によって粒子加工を行うことができる高速攪拌造粒機（例えば大和化工機製NGSD-350等）を用いて、以下の様に行えばよい。すなわち、原料となる経口投与可能な医薬、例えば α 化デンプン等のゲル化剤、及び賦形剤を攪拌槽内に充填した後に、造粒機の羽根を毎分100ないし200回程度で回転させて混合を行い、さらに結合剤を添加した後、造粒の程度に応じて羽根の回転数を毎分約300ないし500回転程度にまで上昇させて造粒物を製造する。得られた造粒物を、例えば40°Cで5ないし7時間程度にわたり送風乾燥機で乾燥した後に篩過して、本発明のドライゲル組成物を製造することができる。得られたドライゲル組成物は、60°Cで保存した場合にも2カ月にわたり安定である。

以下に本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

例 1

回転軸の下からスクレーパー羽根と平羽根（各 2 枚羽根）の順に互いが直交する様に羽根をセットした高速攪拌造粒機（大和化工機製NGSD-350：ニューグラマシン、容量 33 リットル）を用いて、本発明のドライゲル組成物を製造した。経口投与可能な医薬、 α 化デンプンの所定量を攪拌槽内に充填した後、羽根を毎分 100 回転させて 10 分間混合を行い、引き続き回転数を 200 回/分にあげてさらに 10 分間混合を行った。次に、回転数を 200 回/分に維持した状態で結合剤を添加し、造粒の状況を観ながら回転数を毎分 300 回転に上昇させ、5 分以内に結合剤の添加を終了した。結合剤の添加後に回転数を毎分 300 回転から 500 回転に徐々に上昇させ、約 5 ないし 8 分で造粒を完了して造粒物を回収した。造粒物を送風乾燥機（棚式）を用いて 40 °C で 5 ~ 7 時間乾燥した後、1000 μ m の篩で篩過して本発明のドライゲル組成物とした。各組成物を以下の表 1 に示す。

表 1

組成物No.	1	2	3	4	5	6	7
シンナリジン	286g	286	300	300	300	-	-
アロプリノール	-	-	-	-	-	600	600
α 化デンブ							
マツノリンCM ¹⁾	1,400g	-	-	1,440	-	1,560	-
マツノリンW ²⁾	-	1,400	1,440	-	1,440	-	1,560
結合剤TC-5“S” ³⁾	35g	35	36	36	36	36	36
乳糖 200M ⁴⁾	390g	390	444	444	444	120	120
D-マンニトール	175g	175	180	180	180	84	84
結合剤(造粒用)組成							
濃度(%)	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
TC-5“S”重量	35g	35	36	36	36	36	36
無水エタノール	410g	410	422	422	422	422	422
水	41g	41	42	42	42	42	42
回収量							
1000 μ m オン	27g	17	10	29	4	15	5
1000 μ m パス	2,245g	2,268	2,394	2,354	2,406	2,376	2,385
粒度分布(1000 μ m パス: 篩い分け法(%) n=3)							
850 μ m オン	1.6	1.0	1.0	2.3	0.6	1.3	0.7
500 μ m オン	9.4	6.3	5.1	11.8	4.6	8.3	4.2
250 μ m オン	12.5	9.7	8.1	16.2	7.6	12.9	7.8
150 μ m オン	41.8	32.8	30.1	40.2	29.7	40.4	18.9
75 μ m オン	31.9	45.3	49.7	26.8	51.5	33.0	58.0
75 μ m パス	2.7	5.0	6.0	2.7	6.0	4.2	10.4

- 1) マツノリンCM: 松谷化学工業株式会社製のトウモロコシデンブンの α 化デンブ
- 2) マツノリンW: 松谷化学工業株式会社製のコムギデンブンの α 化デンブ
- 3) 結合剤TC-5“S”: 信越化学工業株式会社製のヒドロキシプロピルメチルセルロース
- 4) 乳糖 200: 200メッシュパス品

以上の製剤に水を添加して、粥状の水性ゲル組成物を製造した。得られた水性ゲル組成物の性状を以下の条件で求めた。

使用機器: レオメーター NRM-120型 (日本レオロジー機器株式会社製)

粘度計校正用標準液: JIS Z9909 JS200(Lot24) 昭和シェル石油株式会社

測定条件

測定温度: 20°C

剪断速度: 1800 s⁻¹ (100 rpm)

プログラムタイム: 60 s

サンプル調製法：試料 2 グラムに対して、精製水を 8、12、14、16 ml

加えて 2 分間攪拌

測定間隔：5 分後、10 分後、及び 60 分後

測定回数：同一検体について連続 3 回繰り返して測定

測定時点：剪断速度 Max 時の粘度を測定

結果を以下の表 2 及び表 3 に示す。

表 2

製剤No.	1		
	1 回目	2 回目	3 回目
5 分後	266	264	264
1:6 30分後	288	288	287
60分後	-	-	-
製剤No.	2		
	1 回目	2 回目	3 回目
5 分後	306	328	320
1:6 30分後	398	360	331
60分後	527	439	392
製剤No.	3		
	1 回目	2 回目	3 回目
5 分後	291	327	322
1:6 30分後	362	342	320
60分後	470	410	360

表 3

製剤No.		4			5		
		1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
1:4	5分後	1492	1378	1318	1151	1015	921
	30分後	1268	1272	1238	1171	1175	1091
	60分後	1068	1332	1248	1228	1125	1038
1:6	5分後	210	208	208	282	310	302
	30分後	224	226	232	362	327	299
	60分後	306	306	307	429	344	326
1:7	5分後	117	119	119	132	130	132
	30分後	109	99	93	190	178	174
	60分後	117	104	100	165	162	157
1:8	5分後	66	56	53	72	66	65
	30分後	71	59	55	88	85	86
	60分後	74	59	53	101	94	89
製剤No.		6			7		
		1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
1:4	5分後	1725	1478	1375	1562	1402	1272
	30分後	1368	1352	1252	1378	1422	1318
	60分後	2137	1949	1795	1445	1298	1201
1:6	5分後	272	272	264	429	391	356
	30分後	259	270	268	563	443	400
	60分後	379	351	332	725	561	502
1:7	5分後	138	135	135	256	229	216
	30分後	221	189	178	394	364	341
	60分後	236	212	202	352	329	254
1:8	5分後	101	101	101	136	132	135
	30分後	70	55	53	121	118	115
	60分後	96	73	65	232	184	159

例 2

例 1 と同様にして、以下の表 4 に示す本発明のドライゲル組成物を製造した。組成物 17 は、得られた造粒物に崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースを加えて、オートグラフ（島津製作所製）で打錠して、1錠あたりシンナリジン 50mg を含む素錠とした。

例 3

例 1 と同様にして、以下の表 5 に示す本発明のドライゲル組成物を製造した。組成物 21 は、組成物 17 と同様に打錠して、1錠あたりシンナリジン 50mg を含む素錠とした。

表 4

組成物No.	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
シンナリジン	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
ピオニール1500 1)	-	260mg	-	-	-	-	-	-	-	-
ゲニゲル SWG-J 2)	-	-	40mg	-	-	-	-	-	-	5mg
ロ-カストビ-ソングム	-	-	80mg	-	-	-	-	-	-	10mg
プリモジェル 3)	-	-	-	130mg	-	-	-	-	-	-
GENUペクチン 4)	-	-	-	-	120mg	-	-	-	-	-
グア-コール 5)	-	-	-	-	-	80mg	-	-	-	-
L-HPC (LH-31) 6)	-	-	-	-	-	-	40mg	-	-	-
L-HPC (LH-21) 6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100mg
トラガント末	-	-	-	-	-	-	-	60mg	-	-
ベントナイト	-	-	-	-	-	-	-	-	200mg	-
カルメロ-スナトリウム	-	-	-	-	-	-	40mg	-	40mg	-
乳酸カルシウム	-	-	-	-	10mg	-	-	-	-	-
乳糖 (200M)	204mg	54mg	124mg	114mg	114mg	184mg	184mg	204mg	64mg	100mg
D-マンニトール	100mg	30mg	100mg	100mg	100mg	80mg	80mg	80mg	40mg	127mg
アビセルRC-591NF	40mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TC-5 "S" 7)	6mg	6mg	6mg	6mg	6mg	6mg	6mg	6mg	6mg	-
HPC "L" 8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8mg
合計	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg	400mg

1) デンブリンリン酸エステルナトリウム
 2) カラギナンチン
 3) カルボキシメチル化デンプン
 4) LMペクチン
 5) グア-ソングム
 6) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
 7) ヒドロキシプロピルセルロース
 8) ヒドロキシプロピルセルロース

表 5

組成物No.	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
シンナリジン	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	50	50
アビセルRC-591NF	32.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ピオニール1500 1)	-	35.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ゲニユゲル SWG-J 2)	-	-	3.75	2.50	-	-	-	-	-	-	-	-
ロ-カストロヒ-ンガム	-	-	7.50	5.00	-	-	-	-	-	-	-	-
プリモジェル 3)	-	-	-	-	47.5	-	-	-	-	-	-	-
GENUペクチン 4)	-	-	-	-	-	30.0	-	-	-	-	-	-
乳酸カルシウム	-	-	-	-	-	2.50	-	-	-	-	-	-
グア-コール 5)	-	-	-	-	-	-	25.0	-	-	-	-	-
L-HPC (LH-31) 6)	-	-	-	-	-	-	-	17.5	-	-	-	-
カルメロ-スナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	17.5	10.0	-	-	-
ペントナイト	-	-	-	-	-	-	-	-	60.0	-	-	-
トラガント末	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20.0	-	-
マツノリン CM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	240	-
マツノリン W	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	240
L-HPC (LH-21) 6)	-	-	-	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-
乳糖 (200M)	33.5	31.0	54.75	33.5	18.5	33.5	41.0	31.0	6.00	46.0	74	74
D-マンニトール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	10.0	20.0	30	30
TC-5 "S" 7)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	6	6
合 計	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	400mg	400mg

1) デンブリンリン酸エステルナトリウム
 2) カラキニナシ
 3) カルボキシメチル化デンブリン
 4) LMPペクチン
 5) グア-コール
 6) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
 7) ヒドロキシプロピルセルロース

68 13 60

例1と同様にして、表4に示す本発明のドライゲル組成物に水を添加して得られた水性ゲル組成物の性状を、60分後に測定した結果を以下の表5に示す。

表 6

組成物No.	組成比	1回目	2回目	3回目
8	1:2 60分後	162	151	146
9	1:10 60分後	481	454	450
10	1:15 60分後	184	201	244
11	1:3 60分後	1540	929	530
12	1:5 60分後	793	787	772
13	1:5 60分後	389	281	253
14	1:3 60分後	551	568	603
15	1:5 60分後	173	177	166
16	1:3 60分後	897	800	783
17	1:5 60分後	357	352	358

産業上の利用可能性

本発明のドライゲル組成物は、所定量の水を添加して混合すると均一な粥状水性ゲル組成物を与える。該水性ゲル組成物は、嚥下機能の低下した高齢者にも容易に嚥下することができ、気管内に吸引されることもないので高齢者の薬物治療に極めて有用である。また、水性ゲル組成物の調製は、用時に短時間で行うことができ、かつ操作も極めて簡単であるという特徴を有する。

請求の範囲

1. 組成物全重量に対して40重量%以下の経口投与可能な医薬、3重量%以上のゲル化剤、及び5重量%以下の結合剤を含むドライゲル組成物であって、該組成物1重量部に対して2ないし15重量部の水を添加して40℃以下で混合すると粥状の水性ゲル組成物を与える組成物。
2. ゲル化剤が最大吸収量以下の水を添加して40℃以下の温度で攪拌するとゲル化する物質である請求の範囲第1項に記載の組成物。
3. ゲル化剤がチキソトロープである請求の範囲第2項に記載の組成物。
4. 該組成物1重量部に対して6ないし8重量部の水を添加して40℃以下で混合して得られる水性ゲル組成物が自己流動性を示し、100ないし500センチポアズの粘度を有する請求の範囲第1項に記載の組成物。
5. 該水性ゲル組成物がチキソトロピー性を示す請求の範囲第4項に記載の組成物。
6. 造粒された請求の範囲第1項に記載の組成物。
7. 組成物全重量に対して40重量%以下の経口投与可能な医薬、50重量%以上の α 化デンプン、及び5重量%以下の結合剤を含むドライゲル組成物であって、該組成物1重量部に対して6ないし8重量部の水を添加して40℃以下で混合すると粥状のゲル組成物を与える組成物。
8. 60重量%以上の α 化デンプンを含む請求の範囲第6項に記載の組成物。
9. 該組成物1重量部に対して6ないし8重量部の水を添加して40℃以下で混合して得られる水性ゲル組成物が自己流動性を示し、100ないし500センチポアズの粘度を有する請求の範囲第6項に記載の組成物。
10. 該水性ゲルがチキソトロピー性を示す請求の範囲第9項に記載の組成物。
11. 造粒された請求の範囲第6項に記載の組成物。
12. 経口投与可能な医薬がシンナリジンまたはアロプリノールである請求の範囲第6項に記載の組成物。

FIG. 1

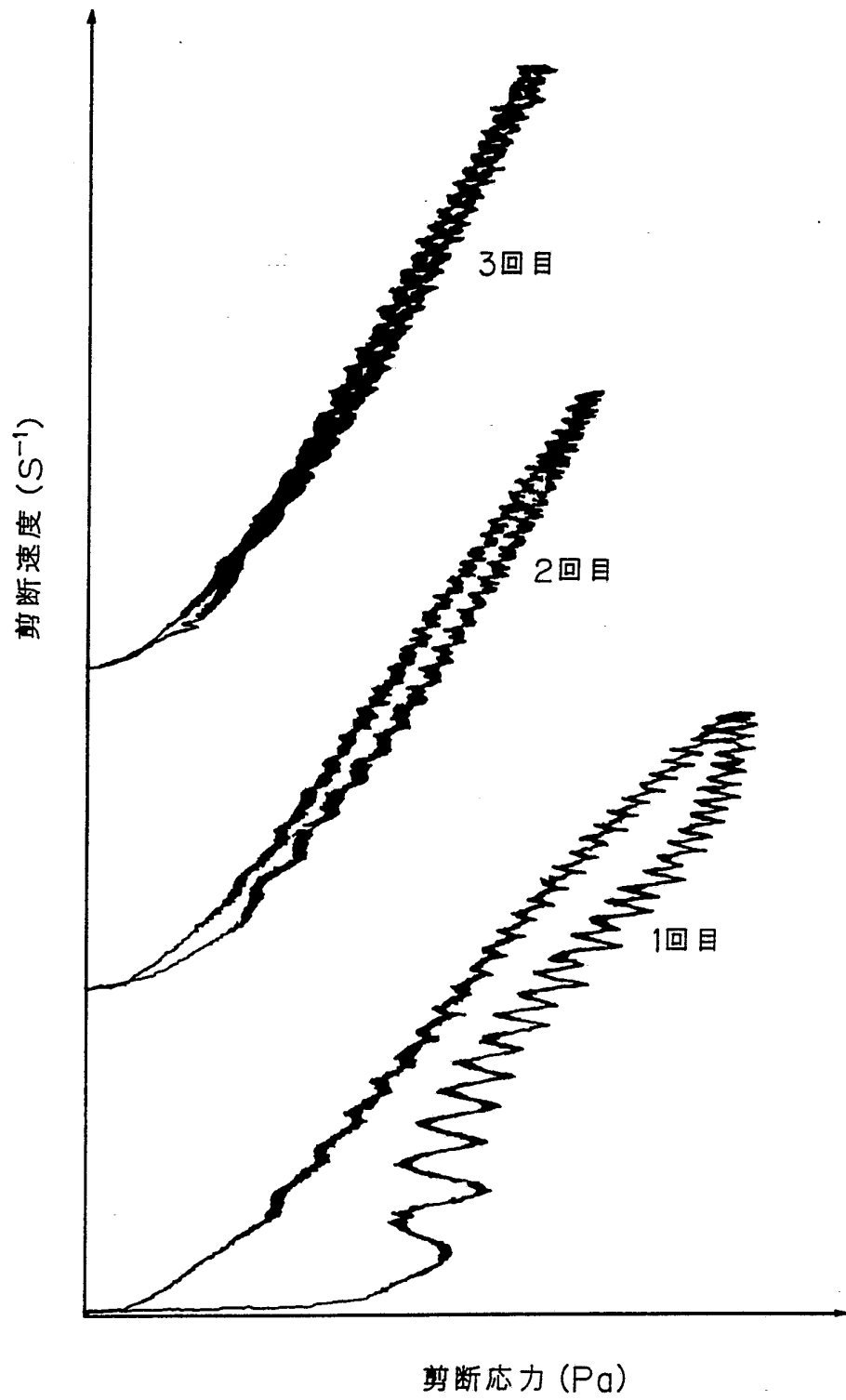


FIG. 2

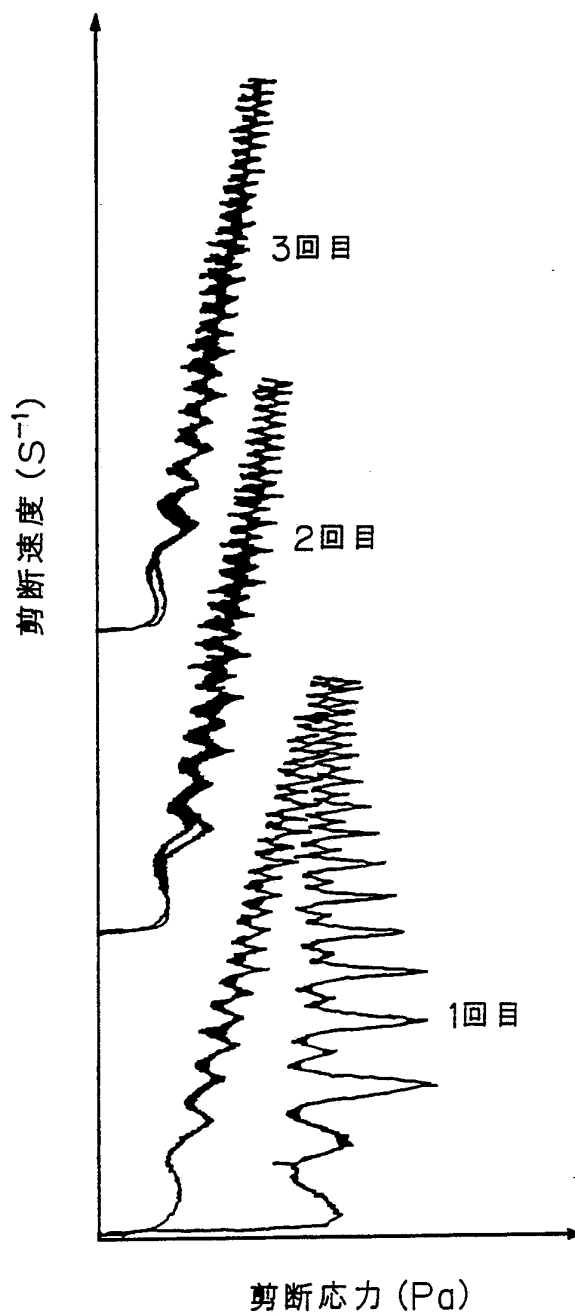
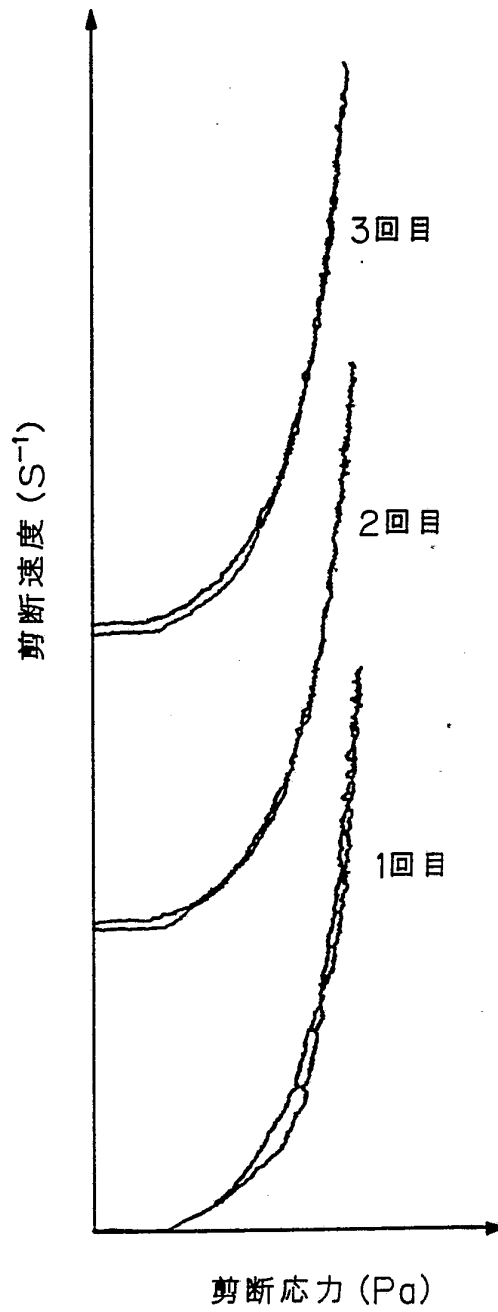


FIG. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01097

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ A61K9/00, 47/36		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K9/00, 9/10-9/107, 9/14, 47/30-47/42, 31/495, 31/505	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 1-502668 (Bentsuon Pharma A/S.), September 14, 1989 (14. 09. 89), & WO, A1, 88/06893	1-12
A	JP, A, 1-128930 (Kao Corp.), May 22, 1989 (22. 05. 89), (Family: none)	1-12
A	JP, A, 2-62831 (Fuji Capsel K.K.), March 2, 1990 (02. 03. 90), (Family: none)	1-12
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
November 16, 1992 (16. 11. 92)		December 8, 1992 (08. 12. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP92/01097

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl⁵ A61K9/00, 47/36		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	A61K9/00, 9/10-9/107, 9/14, 47/30-47/42, 31/495, 31/505	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 1-502668 (ペンツオン ファルマ エイ/エス), 14. 9月. 1989 (14. 09. 89), & WO, A1, 88/06893	1-12
A	JP, A, 1-128930 (花王株式会社), 22. 5月. 1989 (22. 05. 89), (ファミリーなし)	1-12
A	JP, A, 2-62831 (富士カプセル株式会社), 2. 3月. 1990 (02. 03. 90), (ファミリーなし)	1-12
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
16. 11. 92	08. 12. 92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 3 2 9
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	後 藤 圭 次 