

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2017年10月5日(05.10.2017)



(10) 国際公開番号  
WO 2017/170762 A1

- (51) 国際特許分類:  
*A61K 33/44* (2006.01)    *A61K 47/38* (2006.01)  
*A61J 3/06* (2006.01)    *A61K 47/42* (2017.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)    *A61K 47/46* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2006.01)    *A61P 1/16* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)    *A61P 13/12* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2017.01)    *A61P 39/02* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/013048
- (22) 国際出願日: 2017年3月29日(29.03.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
 特願 2016-074578 2016年4月1日(01.04.2016) JP  
 特願 2016-074580 2016年4月1日(01.04.2016) JP
- (71) 出願人: 株式会社クレハ(KUREHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 町 佳樹(MACHI, Yoshiki); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 神谷 洋平(KOYA, Yohei); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 小野 佐市

(ONO, Saichi); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 小西 麻由(KONISHI, Mayu); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 嶋田 紘尚(SHIMADA, Hironao); 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 正林 真之, 外(SHOBAYASHI, Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1-7-12 サビアタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

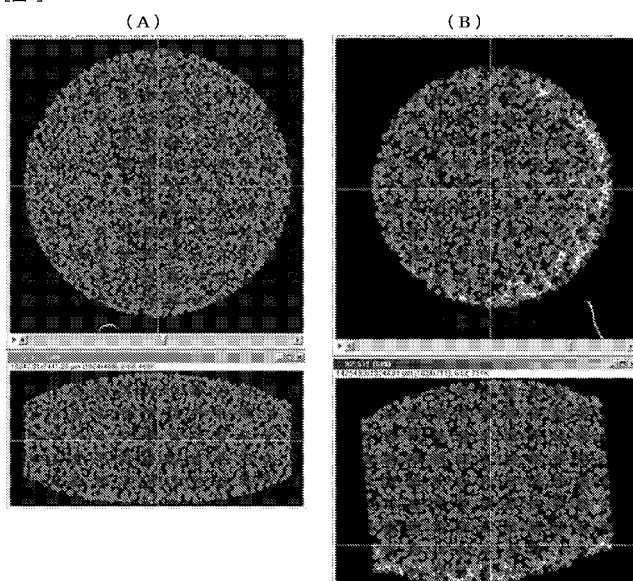
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー

[続葉有]

(54) Title: TABLET CONTAINING SPHERICAL ADSORPTIVE CARBON FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 経口投与用球状吸着炭を含む錠剤

[図2]



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a tablet having sufficient strength and containing spherical adsorptive carbon for oral administration. This purpose is met with a tablet that contains spherical adsorptive carbon for oral administration and a binder additive, wherein the spherical adsorptive carbon for oral administration is coated with the binder additive, the spherical adsorptive carbon for oral administration is bonded together with the coated binder additive, and the hardness of the tablet is 105 N or greater.

(57) 要約: 本発明の目的は、十分な強度を有する経口投与用球状吸着炭を含む錠剤を提供することである。前記課題は、本発明の経口投与用球状吸着炭、並びに結着用添加剤を含む錠剤であって、前記経口投与用球状吸着炭が前記結着用添加剤により被覆されており、前記被覆された結着用添加剤を介してそれぞれの経口投与用球状吸着炭が結合しており、そして錠剤の硬度が105N以上である、錠剤によって解決することができる。

WO 2017/170762 A1

ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:  
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：経口投与用球状吸着炭を含む錠剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、経口投与用球状吸着炭を含む錠剤に関する。本発明によれば、優れた硬度を有する錠剤を提供することができる。

### 背景技術

[0002] 経口投与用球状吸着炭は、経口的な服用が可能で、消化管内で有害物質を吸着することによって、腎臓や肝臓の機能障害を治療することができる（特許文献1）。この経口投与用球状吸着炭が、有害物質の吸着という薬理効果を発揮するためには、経口投与用球状吸着炭の球形を維持し、そしてその細孔構造を維持することが重要である。この経口投与用球状吸着炭は、例えば商品名「クレメジン（登録商標）カプセル200mg」及び「クレメジン（登録商標）細粒分包2g」（以下「クレメジン」と称する）として販売されている。

[0003] 腎臓病患者に対するクレメジンの1日あたりの投与量は6gであり、それを3回に分けて服用するため、1回あたりの服用量は2gである。クレメジンの細粒剤2gの体積は約4cm<sup>3</sup>であり、服用する体積は決して少なくない。そのため、4cm<sup>3</sup>の細粒剤を服用する場合、球状活性炭が水に溶解しないため口腔内にジャリジャリ感が残り、嫌悪感を抱く患者も存在していた。

一方、クレメジンのカプセル剤の場合は、口腔内のジャリジャリ感は発生しない。しかしながら、カプセル剤中に球状活性炭以外のデッドボリュームができるため、細粒剤の体積と比較するとカプセル剤の体積は約1.5倍（約6cm<sup>3</sup>）に増加する。具体的には、約0.613cm<sup>3</sup>の体積のカプセル剤を、一回に10カプセルずつ服用しなければならず、服用量の多さを訴える患者も存在していた。

また、細粒剤のジャリジャリ感を解消するため、又はカプセル剤の服用量の多さのため、多量の水と一緒にないと細粒剤やカプセル剤を服用すること

ができない患者も多数存在する。腎臓病患者、又は腎不全患者の中には、水分摂取量を制限されている患者が存在し、それらの患者が、細粒剤又はカプセル剤などを服用する際には、できる限り少量の水と一緒に服用が求められるので、多量の水の助けを本来的に必要としている患者には、大きな苦痛が伴うことになる。

## 先行技術文献

## 特許文献

- [0004] 特許文献1：特公昭62-11611号公報  
特許文献2：特開2006-8602号公報  
特許文献3：国際公開2012/121202号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0005] 前記の課題を解決するために、経口投与用球状吸着炭を錠剤とすることが考えられる。しかしながら、経口投与用球状吸着炭は、一般の薬物と異なり、圧縮等による打錠成形が不可能であった（特許文献2）。すなわち、経口投与用球状吸着炭は、ガラスと同様に非常に硬く、変形性に乏しく脆い性質を有しているために、打錠成形すると、経口投与用球状吸着炭が破壊されて球形を維持できなかった。

本発明者らは、薄膜形成能を示す粒子製剤用添加剤を用いる練合法により、実用に供することのできる経口投与用球状吸着炭を含む錠剤を製造できることを見出した（特許文献3）。しかしながら、得られた錠剤の強度は十分ではなかった。

従って、本発明の目的は、十分な強度を有する経口投与用球状吸着炭を含む錠剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者は、十分な強度を有する経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）を含む錠剤について、鋭意研究した結果、驚くべきことに、経口投与

用球状吸着炭が特定の結着用添加剤によって被覆されており、その被覆された結着用添加剤を介してそれぞれの経口投与用球状吸着炭が結合している、105 N以上の硬度を示す錠剤によって前記課題を解決できることを見出した。更に、前記錠剤は、経口投与用球状吸着炭を結着用添加剤で被覆し、被覆された経口投与用球状吸着炭に溶媒を添加し、そして圧縮成形することによって得られることを見出した。

本発明は、こうした知見に基づくものである。

従って、本発明は、

[1] 経口投与用球状吸着炭、並びにアルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサントガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも1種の結着用添加剤を含む錠剤であって、前記経口投与用球状吸着炭が前記結着用添加剤により被覆されており、前記被覆された結着用添加剤を介してそれぞれの経口投与用球状吸着炭が結合しており、そして錠剤の硬度が105 N以上である、錠剤、

[2] 前記経口投与用球状吸着炭が、球状活性炭である、[1]に記載の錠剤、

[3] 前記球状活性炭の平均粒子径が、0.02~1 mmである、[2]に記載の錠剤、

[4] 前記錠剤を上面から見た場合の中心部、及び中心から四方に延伸した直線の端部に位置する、上面から下面の1辺1 mmの5つの角柱の結着用添加剤の体積率を上面から下面にわたりX線CT顕微鏡で解析した場合に、5

つの角柱における  $1\text{ mm}^3$  当たりの結着用添加剤体積率の最大値及び最小値の比が100以下である、[1]～[3]のいずれかに記載の錠剤、

[5] 前記錠剤の扁平方向の長さを3等分に分割した各分割体において、扁平方向の長さの中央に位置し且つ上面から見た錠剤の中心に位置する1辺2 mmからなる立方体の体積率をX線CT顕微鏡で解析した場合に、3つの分割体の立方体の体積率の相対標準偏差が5%以下である、[1]～[3]のいずれかに記載の錠剤、及び

[6] 前記錠剤を上面から見た場合の中心部、及び中心から四方に延伸した直線の端部に位置する、上面から下面の1辺1 mmの5つの角柱の結着用添加剤の体積率を上面から下面にわたりX線CT顕微鏡で解析した場合に、5つの角柱における  $1\text{ mm}^3$  当たりの結着用添加剤体積率の最大値及び最小値の比が100以下であり、前記錠剤の扁平方向の長さを3等分に分割した各分割体において、扁平方向の長さの中央に位置し且つ上面から見た錠剤の中心に位置する1辺2 mmからなる立方体の体積率をX線CT顕微鏡で解析した場合に、3つの分割体の立方体の体積率の相対標準偏差が5%以下である、

[1]～[3]のいずれかに記載の錠剤、及び

[7] (1) アルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサントガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも1種の結着用添加剤を含む溶液を経口投与用球状吸着炭に噴霧又は滴下し、経口投与用球状吸着炭を結着用添加剤で被覆する工程、(2) 前記被覆された経口投与用球状吸着炭に溶媒を添加し、そして圧縮成形することによって、成形体を得る圧縮成形工程

、及び（３）得られた成形体を乾燥する工程、を含む錠剤の製造方法、に関する。

## 発明の効果

[0007] 本発明の経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）を含む錠剤によれば、優れた硬度を有する錠剤を提供することができる。本発明の錠剤によれば、カプセル剤と比較して、体積を減少させることが可能であり、服用性が改善された錠剤を提供することができる。即ち、カプセル剤の場合、約0.613 cm<sup>3</sup>の体積のカプセル剤を、一回に10カプセルずつ服用しなければならず、服用量の多さを訴える患者も存在していたのに対し、本発明の錠剤では、カプセル剤の場合の65%（約4 cm<sup>3</sup>）まで体積を減少させることができ、服用性が向上している。また、本発明の錠剤によれば、細粒剤と比較してジャリジャリ感などの服用性の欠点を改善した錠剤を提供することができる。本発明の錠剤によれば、経口投与用球状吸着炭の球形が維持され、細孔構造が破壊されず、経口投与用吸着剤の機能を十分発揮することのできる錠剤を提供することが可能である。

## 図面の簡単な説明

[0008] [図1]本発明の錠剤において、錠剤の体積率を解析する3つの立方体の位置を、上面（A）及び側面（B）から模式的に示した図である。

[図2]本発明の製造方法で得られた錠剤（A）及び従来の練合法で得られた錠剤（B）における添加剤の局在を示したX線CT顕微鏡（nano3DX）の解析像である。

[図3]本発明の錠剤において、添加剤の体積率を解析する5つの角柱の位置を、上面（A）及び側面（B）から模式的に示した図である。

[図4]本発明の錠剤における添加剤の体積率を、上面から下面にわたりX線CT顕微鏡で解析した場合の変化を示したグラフである。

[図5]練合法による球状活性炭の攪拌造粒機への残存（A）及び成形型への附着（B）を示した写真である。

[図6]添加剤の体積率を解析ソフトImage Jによって計算する場合の、添

加剤と球状活性炭との区分を、256段階の明度の情報を基に行うことを示したグラフ及び写真である。

### 発明を実施するための形態

#### [0009] [1] 経口投与用球状吸着炭を含む錠剤

本発明の経口投与用球状吸着炭を含む錠剤は、経口投与用球状吸着炭、並びにアルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも1種の結着用添加剤を含む。前記経口投与用球状吸着炭は前記結着用添加剤により被覆されており、前記被覆された結着用添加剤を介してそれぞれの経口投与用球状吸着炭が結合しており、そして錠剤の硬度が105N以上である。

#### [0010] 《経口投与用球状吸着炭》

経口投与用球状吸着炭は、医療用に使用することが可能な経口投与用球状吸着炭である限り、特に限定されるものではないが、経口投与用球状活性炭、すなわち、医療用に内服使用することが可能な球状活性炭が好ましい。なお、本明細書においては、経口投与用球状吸着炭の例示として、球状活性炭を用いて説明することがある。

例えば、本発明の錠剤に含まれる球状活性炭の平均粒子径は、特に限定されるものではないが、0.02~1mmが好ましく、0.03~0.90mmがより好ましく、0.05~0.80mmが更に好ましい。また、前記球状活性炭の粒径（直径）の範囲は、0.01~2mmであることが好ましく、0.02~1.5mmであることがより好ましく、0.03~1mmであ



ることが更に好ましい。

「球状活性炭」とは、BET比表面積が $100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であるものを意味するが、本発明に用いる球状活性炭のBET比表面積は $500\text{ m}^2/\text{g}$ 以上が好ましく、 $700\text{ m}^2/\text{g}$ 以上がより好ましく、 $1300\text{ m}^2/\text{g}$ 以上が更に好ましく、 $1650\text{ m}^2/\text{g}$ 以上が特に好ましい。

[0011] 錠剤に含まれる経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）の形態は、その細孔構造を維持し、有害物質の吸着という薬理効果を発揮するために、経口投与用球状吸着炭の球形を維持することが好ましい。すなわち、毒性物質の吸着能、例えば選択吸着率は、直径、平均粒子径、比表面積、及び特定の細孔直径範囲における細孔容積などに影響を受けることから、経口投与用球状吸着炭が破損しておらず、直径、又は平均粒子径に影響する球形が維持され、比表面積や細孔容積に影響する細孔構造が維持されていることが望ましい。更に、球形を維持することにより、便秘などの副作用を防ぐこともできる。

[0012] 《結着用添加剤》

本発明の錠剤に用いられる結着用添加剤は、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサントガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、部分アルファー化デンプン、又はそれらの組み合わせを含む。結着用添加剤が経口投与用球状吸着炭に被覆され、その結着用添加剤がそれぞれの経口投与用球状吸着炭を結合させる本発明の錠剤は、 $105\text{ N}$ 以上の硬度を有している。

本発明の錠剤は、添加剤として前記結着用添加剤を含むことを特徴とする

ものであるが、結着用添加剤以外の添加剤（以下、「その他の添加剤」と称することがある）を含んでもよい。すなわち、本発明の錠剤は、添加剤として、結着用添加剤及びその他の添加剤を含んでもよく、また結着用添加剤のみを含むものでもよい。換言するならば、本発明に用いる添加剤は、結着用添加剤及びその他の添加剤からなるものでもよく、結着用添加剤からなるものでもよい。

[0013]（その他の添加剤）

以下に結着用添加剤以外の添加剤（その他の添加剤）として用いることのできる添加剤について説明する。

一般に、医薬品に用いる添加剤は、「医薬品添加物事典2016」に記載されており、例えば賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤及び結合剤などを挙げることができる。賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び結合剤の機能は、必ずしも単一ではなく、例えば賦形剤として分類される結晶セルロースは、多くの場合崩壊剤としての機能もあり、また直接打錠法においては成形性を向上させるための結合剤としての機能も有している。従って、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び結合剤のそれぞれの機能は重複している場合がある。下記に賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び結合剤の例を挙げるが、その他の添加剤として、これらの添加剤に分類されない添加剤を用いてもよい。

賦形剤は、主として、増量（増量剤）又は希釈（希釈剤）のために用いられる添加剤であり、具体的にはデンプン、リン酸水素カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、又は三ケイ酸マグネシウム等を挙げることができる。

また、結合剤は、主薬や増量剤に結合力を与え、成形するために用いられる添加剤であり、剤形を維持し、包装工程や輸送時の破損を防止し、そして機械的強度を高めるために用いられるものである。具体的には、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、粉末セルロース、ヒプロメロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、完全アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、デキストリン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、トラガント、

精製ゼラチン、ポリビニルアルコール、又はポビドン等を挙げることができる。

更に、崩壊剤は、錠剤を服用した場合、消化管内で湿潤して製剤を微粒子まで崩壊、及び分散させるために用いられる添加剤である。具体的には、カルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、粉末セルロース、デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、又はヒドロキシプロピルスターチ等を挙げることができる。

滑沢剤は、打錠において、粉体の流動性、充填性、付着性、及び成形性などの諸性質を改善する機能を有する添加剤であり、錠剤の品質と製造効率の向上のために用いられるものである。具体的には、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、又はステアリン酸等を挙げることができる。

界面活性剤は、アルキルアリルポリエーテルアルコール、高級アルコール硫酸化物、N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルDL-ピロリドンカルボン酸塩、N-ココイル-N-メチルアミノエチルスルホン酸ナトリウム、コレステロール、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、シヨ糖脂肪酸エステル、スクワラン、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシシル40、セタノール、セトマクロゴール1000、セバシン酸ジエチル、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、トリオレイン酸ソルビタン、ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム液、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール、ポリオキ

シエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（120）ポリオキシプロピレン（40）グリコール、ポリオキシエチレン（124）ポリオキシプロピレン（39）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリオキシエチレン（10）ポリオキシプロピレン（4）セチルエーテル、ポリオキシエチレン（2 E. O.）ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（70%）、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、マクロゴール400、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、N-ヤシ油脂肪酸アシルL-アルギニンエチル・DL-ピロリドンカルボン酸塩、ラウリルジメチルアミンオキシド液、ラウリルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシンナトリウム、ラウロマクロゴール、リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル又はリン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル（8MOL）等を挙げることができる。

[0014]（結着用添加剤の含有量）

経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）と結着用添加剤との重量比は、本発明の効果が得られる限りにおいて、特に限定されるものではないが、本発明の錠剤における結着用添加剤の含有量は、好ましくは1重量%以上であり、より好ましくは1.5重量%以上であり、更に好ましくは2重量%以上である。結着用添加剤の量が少なすぎる場合、得られる錠剤の硬度が低下することがある。結着用添加剤の上限は、限定されるものではないが、結着用添加剤は、好ましくは35重量%以下であり、より好ましくは30重量%以下であり、更に好ましくは25重量%以下である。結着用添加剤が多すぎると、錠剤の体積が大きくなり、錠剤の服用量が多くなることがある。本発明の錠剤における結着用添加剤の含有量の範囲は、得られる錠剤の硬度が105N以上になりやすい点から、好ましくは1~35重量%（あるいは、1~30重量%でも1~25重量%でもよい。）であり、より好ましくは1.

5～30重量%（あるいは、1.5～25重量%でも1.5～20重量%でもよい。）であり、更により好ましくは2～25重量%（あるいは、2～20重量%でも2～17重量%でもよい。）である。

また、本発明の錠剤は、添加剤としてその他の添加剤を含んでもよいが、結着用添加剤とその他の添加剤との重量比も、本発明の効果が得られる限りにおいて、特に限定されるものではないが、好ましくは結着用添加剤100重量部に対して、その他の添加剤は好ましくは10000重量部以下であり、より好ましくは1000重量部以下であり、更に好ましくは100重量部以下であり、最も好ましくは50重量部以下である。その他の添加剤の量が多すぎると、得られる錠剤の硬度が低下することがある。なお、上記重量比の下限は特に限定されず、結着用添加剤100重量部に対して、その他の添加剤の含有量は、例えば、0.1重量部以上でよく、1重量部以上でもよく、10重量部以上でもよい。

[0015] 《被覆》

本発明の錠剤において、経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）が前記結着用添加剤によって被覆されており、被覆された結着用添加剤を介して球状活性炭が結合している。

[0016] 《硬度》

本発明の錠剤の硬度は、105N以上である限りにおいて、特に限定されるものではないが、好ましくは110N以上であり、ある態様においては120N以上であり、ある態様においては140N以上であり、ある態様においては160N以上であり、ある態様においては180N以上であり、ある態様においては200N以上である。硬度が105N以上であることによって、剤形を維持し、包装工程及び輸送時の破損をより効果的に防止することができる。なお、上記硬度の上限としては、特に限定されず、例えば、500N以下でよく、400N以下でもよく、350N以下でもよい。上記硬度の範囲としては、特に限定されず、例えば、105～500N、105～400N、105～350N、110～500N、110～400N、110

～350N、120～500N、120～400N、120～350N、140～500N、140～400N、140～350N、160～500N、160～400N、160～350N、180～500N、180～400N、180～350N、200～500N、200～400N、200～350N等が挙げられる。

[0017] 《練合法による他の問題点、それを解決する手段、及びその効果》

従来法である練合法を用いた場合、得られた錠剤の強度が十分ではなかったことに加え、以下の問題点がある。即ち、練合法を用いて錠剤を製造した場合、球状活性炭の収率が低かった。また、練合法で得られた錠剤は、経口投与用球状吸着炭及び結着用添加剤の均一性が低かった。なお、練合法で得られた錠剤は、DL-β-アミノイソ酪酸の吸着量が顆粒剤又はカプセル剤と比較すると低下することがあった。

本発明者は、経口投与用球状吸着炭の収率が高く、経口投与用球状吸着炭及び結着用添加剤の均一性が高い錠剤及びその製造方法について、鋭意研究した結果、驚くべきことに、結着用添加剤を含む溶液を経口投与用球状吸着炭に噴霧又は滴下し、圧縮成形法により錠剤を製造することにより、経口投与用球状吸着炭の収率を飛躍的に改善し、更に、経口投与用球状吸着炭及び結着用添加剤の均一性も飛躍的に向上した錠剤を得られることを見出した。より具体的には、以下、錠剤の体積率の均一性、又は、添加剤の局在の均一性に関する記載中で説明する。

本発明の経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）を含む錠剤の製造方法によれば、使用する経口投与用球状吸着炭の収率を改善することができる。また、本発明の製造方法によって得られた経口投与用球状吸着炭を含む錠剤は、経口投与用球状吸着炭及び結着用添加剤の局在を防ぎ、経口投与用球状吸着炭及び結着用添加剤の均一性が向上している。従って、得られた錠剤の硬度が改善された。なお、上記錠剤は、優れたDL-β-アミノイソ酪酸の吸着能を示し得る。すなわち、本発明の錠剤の製造方法によれば、特許文献3に記載の練合法と比較して、錠剤の製造方法における経口投与用球状

吸着炭の収率を改善すること、及び硬度を改善することができ、DL- $\beta$ -アミノイソ酪酸の吸着能を改善することも期待し得る。

[0018] 《錠剤の体積率の均一性》

本発明の錠剤は、その錠剤内における体積率が均一であることが好ましい。すなわち、本発明の錠剤は、一般的な化合物を有効成分とする錠剤と比較した場合、経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）を有効成分として含んでいるため、図1等から明らかなように、経口投与用球状吸着炭同士の間には空隙が存在する。この空隙が密である部分及び空隙が粗である部分が存在すると、錠剤の硬度又は摩損度などが低下することが考えられる。換言すると、錠剤内において、経口投与用球状吸着炭及び添加剤からなる体積率のバラツキが存在すると、錠剤の硬度又は摩損度などが低下することが考えられる。すなわち、錠剤の体積率が均一であることにより、錠剤の硬度及び摩損度などをより向上させることができる。

[0019] 本発明の錠剤の体積率の均一性は、例えば、以下の方法によって特定することが可能である。すなわち、錠剤の扁平方向の長さを3等分に分割した各分割体において、扁平方向の長さの中央に位置し且つ上面から見た錠剤の中心に位置する1辺2mmからなる立方体の体積率をX線CT顕微鏡で解析した場合に、3つの分割体の立方体の体積率の相対標準偏差が5%以下である場合に、錠剤の均一性が高いと判定することができる。

錠剤は、図1に示すように、真球状の丸剤を除いて、扁平な形状を有する。図1(A)は、上面から見た扁平な錠剤を示し、そして図1(B)は、側面から見た扁平な錠剤を示している。上面から錠剤を見た場合、錠剤は図1(A)のような円形、又は楕円形、四角形、若しくは長方形などの形状を示すことが多いが、錠剤は通常対称な形態を有しており、図1(A)の正方形の破線で示すように「上面から見た錠剤の中心の立方体」を特定することが可能である。また、扁平な錠剤を側面から見た場合、図1(B)に示すように扁平方向の長さを3等分に分けた分割体とすることができ、それぞれの分割体において、破線で示すように、「扁平方向の長さの中央に位置する立方

体」を特定することができる。従って、「扁平方向の長さの中央に位置し且つ上面から見た錠剤の中心に位置する1辺2 mmからなる3つの立方体」を特定することができる。なお、錠剤が真球状の丸剤の場合、扁平方向を任意の方向として、「扁平方向の長さの中央」及び「上面から見た錠剤の中心」などを特定することができる。

前記の3つの立方体について、X線CT顕微鏡によって解析し、それぞれ立方体の体積率を計算することができる。そして、得られた3つの立方体の体積率の相対標準偏差を計算し、相対標準偏差が5%以下である場合に、錠剤の均一性が高いと判定する。

なお、錠剤の扁平方向の長さが、6 mm未満の場合、1辺2 mmからなる3つの立方体は、一部重複することがある。しかしながら、3つの立方体が重複する場合であっても、3つの分割体の立方体の体積率の相対標準偏差を計算することは可能であり、それらの相対標準偏差が5%以下である場合に、錠剤の均一性が高いと判定することができる。

前記体積率の相対標準偏差は、好ましくは4.7%以下であり、更に好ましくは4.5%以下である。相対標準偏差が小さいほど、均一性が向上し、錠剤の硬度又は摩損度を改善することができる。よって、前記体積率の相対標準偏差の下限は、0%以上が最も好ましく、実用上は、0.1%以上となり得、0.5%以上でもよく、0.7%以上でもよい。前記体積率の相対標準偏差の範囲は、例えば、0.1~5%でもよく、0.5~4.7%でもよく、0.7~4.5%でもよい。

[0020] 《添加剤の局在の均一性》

本発明の錠剤は、その錠剤内における添加剤の分布が均一であることが好ましく、すなわち従来の球状活性炭を含む錠剤と比較して、本発明の錠剤は添加剤の体積率の均一性が優れていることが好ましい。例えば、図2(B)に示すように、従来の練合法で得られた球状活性炭を含む錠剤は、添加剤が錠剤上部の表面に近い部分に偏在しており（添加剤を白色で示している）、添加剤の均一性が低い。添加剤が偏在している場合、錠剤の硬度又は摩損度



などが低下することが考えられる。換言すると、錠剤内において、添加剤の体積率のバラツキが存在すると、錠剤の硬度又は摩損度などが低下することが考えられる。すなわち、添加剤の体積率が均一であることにより、錠剤の硬度及び摩損度などをより向上させることができる。

[0021] 本発明の添加剤の体積率の均一性は、例えば、以下の方法によって特定することが可能である。錠剤を上面から見た場合の中心部、及び中心から四方に延伸した直線の端部に位置する、上面から下面の1辺1mmの5つの角柱の添加剤の体積率を上面から下面にわたりX線CT顕微鏡で解析した場合に、5つの角柱における1mm<sup>3</sup>当たりの添加剤体積率の最大値及び最小値の比が100以下である場合に、添加剤の分布の均一性が高いと判定することができる。すなわち、本発明の錠剤においては、5つの角柱において、添加剤体積率の最大値及び最小値の比が、100以下である。一方、従来の錠剤においては、5つの角柱において、添加剤体積率の最大値及び最小値の比が、100を超えるため、錠剤の硬度又は摩損度などが低下する。

錠剤は、図3に示すように、真球状の丸剤を除いて、扁平な形状を有する。図3(A)は、上面から見た扁平な錠剤を示し、そして図3(B)は、側面から見た扁平な錠剤を示している。上面から錠剤を見た場合、錠剤は図3(A)のような円形、又は楕円形、四角形、若しくは長方形などの形状を示すことが多いが、錠剤は通常対称な形態を有しており、図3(A)のCの正方形の破線で示すように「上面から見た場合の中心部の角柱」を特定することが可能である。また、図3(A)のN、E、S、及びWの正方形の破線で示す「中心から四方に延伸した直線の端部に位置する角柱」を特定することが可能である。また、扁平な錠剤を側面から見た場合、図3(B)の破線で示すように、前記角柱は錠剤の扁平方向の上面から下面にわたり位置するものである。従って、「上面から見た場合の中心部の角柱」及び「錠剤の中心から四方に延伸した直線の端部に位置する角柱」を特定することができる。

前記の5つの角柱について、上面から下面にわたりX線CT顕微鏡によって解析し、それぞれ角柱の添加剤の体積率を計算することができる。そして

、角柱の任意の位置において、 $1\text{ mm}^3$ 当たりの添加剤体積率を計算し、 $1\text{ mm}^3$ 当たりの添加剤体積率の最大値及び最小値を求めることが可能である。

本発明において、 $1\text{ mm}^3$ 当たりの添加剤体積率の最大値及び最小値の比が、 $100$ 以下である場合に、添加剤の分布の均一性が高いと判定することができるが、前記最大値及び最小値の比は好ましくは $99$ 以下であり、より好ましくは $98$ 以下であり、更に好ましくは $96$ 以下である。最大値及び最小値の比が小さいほど、添加剤の均一性が向上し、錠剤の硬度又は摩損度などを改善することができる。よって、最大値及び最小値の比の下限は、 $1$ 以上が最も好ましく、実用上は、 $2$ 以上となり得、 $4$ 以上でもよく、 $6$ 以上でもよい。最大値及び最小値の比の範囲は、例えば、 $1\sim 100$ でもよく、 $2\sim 99$ でもよく、 $4\sim 98$ でもよく、 $6\sim 96$ でもよい。

なお、錠剤の形状によっては、Cの位置の角柱と比較して、N、E、S、及びWの位置の角柱の高さが低くなることがあるが、この場合 $1\text{ mm}^3$ 当たりの添加剤体積率が測定できる上面から下面までの添加剤体積率を求めることによって、「添加剤体積率の最大値及び最小値の比」を計算することが可能である。

[0022] (X線CT顕微鏡)

本発明における錠剤の体積率及び添加剤の体積率を解析するX線CT顕微鏡は、材料、又は錠剤などの試料の内部を、サブミクロンレベルの高分解能で平面的(2D)、又は立体的(3D)に観察できる装置である。材料、又は錠剤などの微細構造を高い分解能で解析することができる。例えば、本実施例に記載のように、球状活性炭及び添加剤からなる錠剤の体積率を解析したり、添加剤のみの体積率を解析することも可能である。

X線CT顕微鏡としては、市販の「nano3DX(高分解3DX線顕微鏡:株式会社リガク)及び「三次元計測X線CT装置TDMシリーズ:ヤマト科学株式会社」を用いることができる。前記装置は $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下の高い分解能を有し、装置付属のソフト、又は画像処理ソフトウェアImageJ等を用いて、錠剤の体積率、又は添加剤体積率を計算することができる。

## [0023]〔2〕錠剤の製造方法

本発明の錠剤の製造方法は、（１）アルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサントガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも１種の結着用添加剤を含む溶液を経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）に噴霧又は滴下し、経口投与用球状吸着炭を結着用添加剤で被覆する工程、（２）前記被覆された経口投与用球状吸着炭に溶媒を添加し、そして圧縮成形することによって、成形体を得る圧縮成形工程、及び（３）得られた成形体を乾燥する工程、を含む。

本発明の錠剤の製造方法において使用する「結着用添加剤」は、前記「〔１〕経口投与用球状吸着炭を含む錠剤」の項に記載の結着用添加剤を用いることができる。

## [0024]《被覆工程（１）》

被覆方法（１）は、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサントガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも１種の結着用添加剤

を含む溶液を経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）に噴霧し、経口投与用球状吸着炭を結着用添加剤で被覆する。被覆方法としては、噴霧法を用いる。噴霧法としては、トップスプレー方式、接線スプレー方式、ボトムスプレー方式又は側方スプレー方式等を挙げることができる。

例えばトップスプレー方式の場合、結着用添加剤及びその他添加剤を溶媒に溶解し、スプレー液を調製する。そして例えば経口投与用球状吸着炭を転動流動コーティング装置又は流動層造粒装置に投入し、上部からスプレー液を噴霧する。

スプレー液に用いる溶媒としては、特に限定されるものではなく、医薬品添加物として使用可能なすべての有機溶媒を使用することができるが、例えば、水、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸n-ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチルー1-ブタノール、メチルエチルケトン、2-メチルー1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1,1,2-トリクロロエテン又はキシレン等を挙げることができる。また、界面活性剤は特に限定されるものではないが、アルキルアリルポリエーテルアルコール、高級アルコール硫酸化物、N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルD-L-ピロリドンカルボン酸塩、N-ココイル-N-メチルアミノエチルスルホン酸ナトリウム、コレステロール、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、スク

ワラン、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシル40、セタノール、セトマクロゴール1000、セバシン酸ジエチル、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、トリオレイン酸ソルビタン、ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム液、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール、ポリオキシエチレン(124)ポリオキシプロピレン(39)グリコール、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(2 E . 0 . )ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(70%)、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、マクロゴール400、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、N-ヤシ油脂肪酸アシルL-アルギニンエチル・DL-ピロリドンカルボン酸塩、ラウリルジメチルアミンオキシド液、ラウリルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシンナトリウム、ラウロマクロゴール、リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル又はリン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル(8MOL)等を挙げることができる。

溶媒量に対する結着用添加剤の量は、結着用添加剤が経口投与用球状吸着炭(例えば、球状活性炭)に、ほぼ均一に被覆される限りにおいて、特に限

定されるものではないが、溶媒に対して、結着用添加剤が好ましくは0.01～100w/v%であり、より好ましくは0.1～50w/v%であり、更に好ましくは1～15w/v%である。

[0025] 《圧縮成形工程（2）》

圧縮成形工程（2）は、前記被覆された経口投与用球状吸着炭（例えば、球状活性炭）に溶媒を添加し、そして圧縮成形する。例えば、被覆された経口投与用球状吸着炭に溶媒を添加し、圧縮成形後、乾燥することによって、硬度が105N以上の錠剤を得ることができる。

溶媒としては、有機溶媒、水、又はそれらの混合液を挙げることができる。有機溶媒及び水の混合液における有機溶媒と水との容量比は、特に限定されるものではないが、好ましくは5：95～95：5であり、より好ましくは15：85～85：15であり、更に好ましくは30：70～70：30である。前記範囲であることにより、水を、経口投与用球状吸着炭を被覆している結着用添加剤に浸透させることができる。

[0026] （有機溶媒）

前記製造方法に用いることのできる有機溶媒は、本発明の効果が得られる限りにおいて、特に限定されるものではないが、例えば、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸n-ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピ

ロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン又はキシレン等を挙げることができる。

[0027] 《乾燥工程（3）》

本発明の錠剤の製造方法においては、得られた成形体を乾燥する。乾燥方法は、成形体の溶媒が蒸発する限り限定されるものではないが、例えば、凍結乾燥、減圧乾燥、送風乾燥、自然乾燥、又は加熱乾燥を挙げることができる。

例えば、加熱乾燥の場合、加熱温度は、特に限定されないが、例えば50～200℃が好ましく、80～180℃が好ましい。加熱時間も特に限定されるものではないが、好ましくは10分～3時間であり、より好ましくは30分～2時間である。

しかしながら、加熱温度が高い場合、加熱時間を短くすることが可能であり、当業者は加熱温度と加熱時間とを適宜決定することができる。

また、乾燥工程（3）によって得られる錠剤の水分含量は、特に限定されるものではないが、好ましくは0.01～20重量%であり、より好ましくは0.1～10重量%である。

## 実施例

[0028] 以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

[0029] 《製造例1：多孔性球状炭素質物質の製造》

特許第3522708号（特開2002-308785号公報）の実施例1に記載の方法と同様にして多孔性球状炭素質物質を得た。具体的な操作は、以下の通りである。

石油系ピッチ（軟化点=210℃；キノリン不溶分=1重量%以下；H/C原子比=0.63）68kgと、ナフタレン32kgとを、攪拌翼のついた内容積300Lの耐圧容器に仕込み、180℃で熔融混合を行った後、80～90℃に冷却して押し出し、紐状成形体を得た。次いで、この紐状成形体を直径と長さの比が約1～2になるように破碎した。

0. 23重量%のポリビニルアルコール（ケン化度＝88%）を溶解して93℃に加熱した水溶液中に、前記の破砕物を投入し、攪拌分散により球状化した後、前記のポリビニルアルコール水溶液を水で置換することにより冷却し、20℃で3時間冷却し、ピッチの固化及びナフタレン結晶の析出を行い、球状ピッチ成形体スラリーを得た。

大部分の水をろ過により除いた後、球状ピッチ成形体の約6倍重量のn-ヘキサンでピッチ成形体中のナフタレンを抽出除去した。このようにして得た多孔性球状ピッチを、流動床を用いて、加熱空気を通じながら、235℃まで昇温した後、235℃にて1時間保持して酸化し、熱に対して不融性の多孔性球状酸化ピッチを得た。

続いて、多孔性球状酸化ピッチを、流動床を用い、50vol%の水蒸気を含む窒素ガス雰囲気中で、900℃で170分間賦活処理して多孔性球状活性炭を得、更にこれを流動床にて、酸素濃度18.5vol%の窒素と酸素との混合ガス雰囲気下で470℃で3時間15分間、酸化処理し、次に流動床にて窒素ガス雰囲気下で900℃で17分間還元処理を行い、多孔性球状炭素質物質を得た。こうして得られた多孔性球状炭素質物質を、以下の薬理試験例において、球状活性炭として使用した。

得られた炭素質材料の主な特性は以下の通りである。

比表面積＝1300m<sup>2</sup>/g（BET法）；

細孔容積＝0.08mL/g

（水銀圧入法により求めた細孔直径20～15000nmの範囲の細孔容積）；

平均粒子径＝350μm；

全酸性基＝0.67meq/g；

全塩基性基＝0.54meq/g；

圧壊強度＝31.2MPa；及び

2MPaの圧力をかけたときの歪率＝0.7%。

[0030] 《製造例2：多孔性球状炭素質物質の製造》



特開2005-314416号公報の実施例1に記載の方法と同様にして多孔性球状炭素質物質（表面改質球状活性炭）を得た。具体的な操作は、以下の通りである。

脱イオン交換水220g、及びメチルセルロース58gを1Lのセパラブルフラスコに入れ、これにスチレン105g、純度57%ジビニルベンゼン（57%のジビニルベンゼンと43%のエチルビニルベンゼン）184g、2, 2'-アゾビス（2, 4-ジメチルバレロニトリル）1.68g、及びポロゲンとして1-ブタノール63gを適宜加えたのち、窒素ガスで系内を置換し、この二相系を200rpmで攪拌し、55℃に加熱してからそのまま20時間保持した。得られた樹脂を濾過し、ロータリーエバポレーターで乾燥させたのち、減圧乾燥機にて1-ブタノールを樹脂から蒸留により除去してから、90℃において12時間減圧乾燥させ、平均粒子径180 $\mu$ mの球状の多孔性合成樹脂を得た。多孔性合成樹脂の比表面積は約90m<sup>2</sup>/gであった。

得られた球状の多孔性合成樹脂100gを目皿付き反応管に仕込み、縦型管状炉にて不融化処理を行った。不融化条件は、3L/minで乾燥空気を反応管下部より上部に向かって流し、5℃/hで260℃まで昇温したのち、260℃で4時間保持することにより球状の多孔性酸化樹脂を得た。球状の多孔性酸化樹脂を窒素雰囲気中600℃で1時間熱処理したのち、流動床を用い、64.5vol%の水蒸気を含む窒素ガス雰囲気中、820℃で10時間賦活処理を行い、球状活性炭を得た。得られた球状活性炭を、更に流動床にて、酸素濃度18.5vol%の窒素と酸素の混合ガス雰囲気下470℃で3時間15分間酸化処理し、次に流動床にて窒素ガス雰囲気下900℃で17分間還元処理を行い、表面改質球状活性炭を得た。

得られた表面改質球状活性炭の主な特性は以下の通りである。

比表面積=1763m<sup>2</sup>/g（BET法）；

細孔容積=0.05mL/g

（水銀圧入法により求めた細孔直径20~15000nmの範囲の細孔容積

) ;

平均粒子径 = 111  $\mu\text{m}$  ( $D_{v50}$ ) ;

全酸性基 = 0.59 meq/g ;

全塩基性基 = 0.61 meq/g ;

嵩密度 = 0.50 g/cm<sup>3</sup> ;

圧壊強度 = 436.5 MPa ; 及び

2 MPa の圧力をかけたときの歪率 = 0.2%。

なお、本明細書においては、製造例2において得られた球状活性炭を用いて、錠剤を作製した実施例を記載していないが、製造例1において得られた球状活性炭と同様に、本発明の錠剤を得ることができる。

[0031] <<実施例1>>

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表1に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品535.5gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(6:4)を被覆品1gに対して1.2mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径15mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は230Nであった。表2に得られた錠剤の組成を示す。

[0032] [表1]

成分名	配合量
プルラン	30g
ラウリル硫酸ナトリウム	4.5g
精製水	500mL

[0033] [表2]

	配合量 (重量%)
プルラン	5.6
ラウリル硫酸ナトリウム	0.8

[0034] <<実施例2>>

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表3に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品512.5gを得た。得られた被覆品をテフロン(登録商標)製の成形型(直径12mm、深さ10.2mm、R16mm)に充填し、水を被覆品1gに対して0.9mLの割合で添加後、上部を攪拌機に取付けた成形棒で軽く圧縮して錠剤表面を整え、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は124Nであった。表4に得られた錠剤の組成を示す。

[0035] [表3]

成分名	配合量
プルラン	30g
精製水	500mL

[0036] [表4]

	配合量 (重量%)
プルラン	5.7

[0037] 《実施例3》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表5に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品506.8gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(5:5)を被覆品1gに対して1.4mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は173Nであった。表6に得られた錠剤の組成を示す。

[0038] [表5]

成分名	配合量
アルギン酸プロピレングリコールエステル	30g
精製水	1100mL

[0039] [表6]

	配合量 (重量%)
アルギン酸プロピレングリコールエステル	5.7

[0040] 《実施例4》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表7に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品564.4gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(6:4)を被覆品1gに対して1.1mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は216Nであった。表8に得られた錠剤の組成を示す。

[0041] [表7]

成分名	配合量
ガティガム	100g
精製水	1000mL

[0042] [表8]

	配合量 (重量%)
ガティガム	16.7

[0043] 《実施例5》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表9に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品530.8gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(2:8)を被覆品1gに対して1.2mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は137Nであった。表10に得られた錠剤の組成を示す。

[0044]

[表9]

成分名	配合量
カルボキシビニルポリマー	45 g
精製水	3000 mL

[0045] [表10]

	配合量 (重量%)
カルボキシビニルポリマー	8.3

[0046] 《実施例6》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表11に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品497.8gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(5:5)を被覆品1gに対して1.1mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は121Nであった。表12に得られた錠剤の組成を示す。

[0047] [表11]

成分名	配合量
カルメロースナトリウム	30 g
精製水	600 mL

[0048] [表12]

	配合量 (重量%)
カルメロースナトリウム	5.7

[0049] 《実施例7》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表13に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、

乾燥し被覆品 518.1 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（4：6）を被覆品 1 g に対して 1.0 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 123 N であった。表 14 に得られた錠剤の組成を示す。

[0050] [表13]

成分名	配合量
キサントランガム	45 g
精製水	3000 mL

[0051] [表14]

	配合量 (重量%)
キサントランガム	8.3

[0052] 《実施例 8》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置（MP-01）に投入し、表 15 に示す処方 of スプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 537.3 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（1：9）を被覆品 1 g に対して 1.4 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 171 N であった。表 16 に得られた錠剤の組成を示す。

[0053] [表15]

成分名	配合量
グァーガム	60 g
精製水	4000 mL

[0054] [表16]

	配合量 (重量%)
グァーガム	10.7

## [0055] 《実施例 9》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置 (MP-01) に投入し、表 17 に示す処方 of スプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 525.2 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液 (1:9) を被覆品 1 g に対して 1.3 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 122 N であった。表 18 に得られた錠剤の組成を示す。

## [0056] [表17]

成分名	配合量
グルコマンナン	45 g
精製水	3000 mL

## [0057] [表18]

	配合量 (重量%)
グルコマンナン	8.3

## [0058] 《実施例 10》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置 (MP-01) に投入し、表 19 に示す処方 of スプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 622.6 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液 (1:9) を被覆品 1 g に対して 0.6 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 162 N であった。表 20 に得られた錠剤の組成を示す。

## [0059] [表19]

成分名	配合量
コポリビドン	225 g
精製水	1200 mL

## [0060]

[表20]

	配合量 (重量%)
コポリビドン	31.0

## [0061] 《実施例11》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表21に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品506.0gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(5:5)を被覆品1gに対して0.9mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は175Nであった。表22に得られた錠剤の組成を示す。

## [0062] [表21]

成分名	配合量
ゼラチン	25g
精製水	600mL

## [0063] [表22]

	配合量 (重量%)
ゼラチン	4.8

## [0064] 《実施例12》

製造例1で得られた球状活性炭305gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表23に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品336.3gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(4:6)を被覆品1gに対して1.4mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は133Nであった。表24に得られた錠剤の組成を示す。

## [0065]



[表23]

成分名	配合量
タマリンドガム	48.8 g
精製水	1200 mL

[0066] [表24]

	配合量 (重量%)
タマリンドガム	8.9

[0067] 《実施例13》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表25に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品548.3gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(1:9)を被覆品1gに対して1.2mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は201Nであった。表26に得られた錠剤の組成を示す。

[0068] [表25]

成分名	配合量
タラガム	75 g
精製水	6000 mL

[0069] [表26]

	配合量 (重量%)
タラガム	13.0

[0070] 《実施例14》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表27に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、

乾燥し被覆品 557.2 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（1：9）を被覆品 1 g に対して 1.2 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 114 N であった。表 28 に得られた錠剤の組成を示す。

[0071] [表27]

成分名	配合量
トウモロコシデンプン	100 g
加熱した精製水	1400 mL

[0072] [表28]

	配合量 (重量%)
トウモロコシデンプン	16.7

[0073] 《実施例 15》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置（MP-01）に投入し、表 29 に示す処方 of スプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 524.0 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（1：9）を被覆品 1 g に対して 1.1 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 105 N であった。表 30 に得られた錠剤の組成を示す。

[0074] [表29]

成分名	配合量
トラガント	45 g
精製水	3000 mL

[0075] [表30]

	配合量 (重量%)
トラガント	8.3

## [0076] 《実施例 16》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置 (MP-01) に投入し、表 31 に示す処方 of スプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 543.5 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液 (4:6) を被覆品 1 g に対して 1.1 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 290 N であった。表 32 に得られた錠剤の組成を示す。

## [0077] [表31]

成分名	配合量
ヒアルロン酸ナトリウム	60 g
精製水	3500 mL

## [0078] [表32]

	配合量 (重量%)
ヒアルロン酸ナトリウム	10.7

## [0079] 《実施例 17》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置 (MP-01) に投入し、表 33 に示す処方 of スプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 531.9 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液 (5:5) を被覆品 1 g に対して 1.2 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 133 N であった。表 34 に得られた錠剤の組成を示す。

## [0080] [表33]

成分名	配合量
ヒドロキシエチルセルロース	60 g
精製水	2000 mL

## [0081]

[表34]

	配合量 (重量%)
ヒドロキシエチルセルロース	10.7

## [0082] 《実施例18》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表35に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品543.3gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(4:6)を被覆品1gに対して1.2mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は343Nであった。表36に得られた錠剤の組成を示す。

## [0083] [表35]

成分名	配合量
ヒドロキシプロピルセルロース	75g
精製水	600mL

## [0084] [表36]

	配合量 (重量%)
ヒドロキシプロピルセルロース	13.0

## [0085] 《実施例19》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表37に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品502.9gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(6:4)を被覆品1gに対して1.4mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は134Nであった。表38に得られた錠剤の組成を示す。

## [0086]

[表37]

成分名	配合量
ヒプロメロース	36 g
精製水	600 mL

[0087] [表38]

	配合量 (重量%)
ヒプロメロース	6.7

[0088] 《実施例20》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表39に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品500.4gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(6:4)を被覆品1gに対して1.4mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は187Nであった。表40に得られた錠剤の組成を示す。

[0089] [表39]

成分名	配合量
ポリビニルアルコール	50 g
加熱した精製水	1000 mL

[0090] [表40]

	配合量 (重量%)
ポリビニルアルコール	9.1

[0091] 《実施例21》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表41に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、

乾燥し被覆品 508.9 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（6：4）を被覆品 1 g に対して 1.1 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 222 N であった。表 4 2 に得られた錠剤の組成を示す。

[0092] [表41]

成分名	配合量
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	75 g
精製水	500 mL

[0093] [表42]

	配合量 (重量%)
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	13.0

[0094] 《実施例 2 2》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置（MP-01）に投入し、表 4 3 に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 530.8 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（6：4）を被覆品 1 g に対して 1.4 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 162 N であった。表 4 4 に得られた錠剤の組成を示す。

[0095] [表43]

成分名	配合量
リン酸架橋デンプン	50 g
加熱した精製水	600 mL

[0096]

[表44]

	配合量 (重量%)
リン酸架橋デンプン	9.1

## [0097] 《実施例23》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表45に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品552.0gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(1:9)を被覆品1gに対して1.1mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は227Nであった。表46に得られた錠剤の組成を示す。

## [0098] [表45]

成分名	配合量
ローカストビーンガム	75g
精製水	3000mL

## [0099] [表46]

	配合量 (重量%)
ローカストビーンガム	13.0

## [0100] 《実施例24》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表47に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品545.5gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(6:4)を被覆品1gに対して1.1mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は110Nであった。表48に得られた錠剤の組成を示す。

## [0101]

[表47]

成分名	配合量
寒梅粉	70 g
精製水	600 mL

[0102] [表48]

	配合量 (重量%)
寒梅粉	12.3

[0103] 《実施例25》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表49に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品516.4gを得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール/水混液(1:9)を被覆品1gに対して1.0mLの割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径12mmの錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は141Nであった。表50に得られた錠剤の組成を示す。

[0104] [表49]

成分名	配合量
完全アルファー化デンプン	35 g
精製水	1100 mL

[0105] [表50]

	配合量 (重量%)
完全アルファー化デンプン	6.5

[0106] 《実施例26》

製造例1で得られた球状活性炭500gを転動流動コーティング装置(MP-01)に投入し、表51に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、



乾燥し被覆品 533.3 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（6：4）を被覆品 1 g に対して 1.4 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 125 N であった。表 5 2 に得られた錠剤の組成を示す。

[0107] [表51]

成分名	配合量
酸化デンプン	60 g
加熱した精製水	600 mL

[0108] [表52]

	配合量 (重量%)
酸化デンプン	10.7

[0109] 《実施例 27》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置（MP-01）に投入し、表 5 3 に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 520.7 g を得た。得られた被覆品を低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（2：8）を被覆品 1 g に対して 0.9 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 12 mm の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度は 110 N であった。表 5 4 に得られた錠剤の組成を示す。

[0110] [表53]

成分名	配合量
部分アルファー化デンプン	50.0 g
精製水	600 mL

[0111] [表54]

	配合量 (重量%)
部分アルファー化デンプン	9.1

## [0112] 《比較例 1》

製造例 1 で得られた球状活性炭 20 g、プルラン 1.2 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 0.18 g を、ビーカー内で均一に分散させ、更に精製水 24 mL を加えた。得られた混合物を、添加剤の継粉ができないように、スパーテルを用いて練合した。調製した練合物（スラリー）を成形型（直径 12 mm、深さ 10.2 mm）に充填し、スパーテルで擦り切り、上部を攪拌機に取り付けた成形棒で軽く圧縮して、錠剤表面を整えた。成形型ごと乾燥を行うことにより、錠剤を得た。錠剤の硬度は 69 N であった。

## [0113] 《比較例 2》

製造例 1 で得られた球状活性炭 500 g を転動流動コーティング装置（MP-01）に投入し、表 55 に示す処方のスプレー液を噴霧した。その後、乾燥し被覆品 523.5 g を得た。これを低圧成形機を用いて、エタノール／水混液（6：4 及び 7：3）を被覆品 1 g に対して 1.1 mL 及び 1.2 mL の割合で添加後成形し、乾燥することにより、直径 15 mm の錠剤を得た。

得られた錠剤の硬度を表 56 に示す。表 57 に得られた錠剤の組成を示す。

。

## [0114] [表55]

成分名	配合量
プルラン	4 g
ラウリル硫酸ナトリウム	2.25 g
精製水	500 mL

## [0115]

[表56]

エタノール：水	エタノール／水混液添加量 (mL／被覆品 1 g)	錠剤の硬度 (N)
6 : 4	1 . 1	1 0 1
	1 . 2	8 4
7 : 3	1 . 1	—* <sup>1</sup>
	1 . 2	—* <sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>成形物が非常に柔らかく移送が困難であったため、検討を中止した。

\*<sup>2</sup>検討せず。

[0116] [表57]

	配合量 (重量%)
プルラン	0 . 8
ラウリル硫酸ナトリウム	0 . 4

[0117] 《錠剤型組成物の硬度》

錠剤型組成物の硬度測定は、錠剤硬度計 (TBH320TD、ERWEK A製) を用いて錠剤型組成物試料の厚さを計測し、測定値を硬度計に入力した後、測定を室温で行った。測定条件は下に示す。硬度測定の結果を、錠剤の組成等とともに、表59～64にまとめて示す。表中、「主薬」は球状活性炭を意味する。

[0118] [表58]

測定条件	
測定モード	Constant Speed
圧縮速度	2.3 mm / s

この操作を n = 1 で実施した。

[0119] [表59]

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
主薬含量		93.5%	94.3%	94.3%	83.3%	91.7%	94.3%
結着用 添加剤	名称	プルラン	プルラン	アルギン酸 プロピレン グリコール エステル	ガティガム	カルボキシ ビニル ポリマー	カルメロース ナトリウム
	含量	5.6%	5.7%	5.7%	16.7%	8.3%	5.7%
その他の 添加剤	名称	ラウリル 硫酸 ナトリウム	—	—	—	—	—
	含量	0.8%	—	—	—	—	—
エタノール／水 の比率		6：4	0：10	5：5	6：4	2：8	5：5
被覆品 1 g に 対する添加量		1.2 mL	0.9 mL	1.4 mL	1.1 mL	1.2 mL	1.1 mL
硬度		230 N	124 N	173 N	216 N	137 N	121 N

[0120] [表60]

		実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13
主薬含量		91.7%	89.3%	91.7%	69.0%	95.2%	91.1%	87.0%
結着用 添加剤	名称	キサン タン ガム	グァー ガム	グルコ マンナン	コポリ ビドン	ゼラチン	タマ リンド ガム	タラガム
	含量	8.3%	10.7%	8.3%	31.0%	4.8%	8.9%	13.0%
その他の 添加剤	名称	—	—	—	—	—	—	—
	含量	—	—	—	—	—	—	—
エタノール／水 の比率		4：6	1：9	1：9	1：9	5：5	4：6	1：9
被覆品 1 g に 対する添加量		1.0 mL	1.4 mL	1.3 mL	0.6 mL	0.9 mL	1.4 mL	1.2 mL
硬度		123 N	171 N	122 N	162 N	175 N	133 N	201 N

[0121]

[表61]

		実施例 1 4	実施例 1 5	実施例 1 6	実施例 1 7	実施例 1 8	実施例 1 9
主薬含量		83.3%	91.7%	89.3%	89.3%	87.0%	93.3%
結着用 添加剤	名称	トウモロコシ デンプン	トラガント	ヒアルロン酸 ナトリウム	ヒドロキシ エチル セルロース	ヒドロキシ プロピル セルロース	ヒプロメ ロース
	含量	16.7%	8.3%	10.7%	10.7%	13.0%	6.7%
その他の 添加剤	名称	—	—	—	—	—	—
	含量	—	—	—	—	—	—
エタノール／水 の比率		1 : 9	1 : 9	4 : 6	5 : 5	4 : 6	6 : 4
被覆品 1 g に 対する添加量		1.2 mL	1.1 mL	1.1 mL	1.2 mL	1.2 mL	1.4 mL
硬度		114 N	105 N	290 N	133 N	343 N	134 N

[0122] [表62]

		実施例 2 0	実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3	実施例 2 4
主薬含量		90.9%	87.0%	90.9%	87.0%	87.7%
結着用 添加剤	名称	ポリビニル アルコール	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	リン酸架橋 デンプン	ローカスト ビーンガム	寒梅粉
	含量	9.1%	13.0%	9.1%	13.0%	12.3%
その他の 添加剤	名称	—	—	—	—	—
	含量	—	—	—	—	—
エタノール／水 の比率		6 : 4	6 : 4	6 : 4	1 : 9	6 : 4
被覆品 1 g に 対する添加量		1.4 mL	1.1 mL	1.4 mL	1.1 mL	1.1 mL
硬度		187 N	222 N	162 N	227 N	110 N

[0123] [表63]

		実施例 2 5	実施例 2 6	実施例 2 7
主薬含量		93.5%	89.3%	80.9%
結着用 添加剤	名称	完全アルファー化 デンプン	酸化デンプン	部分アルファー化 デンプン
	含量	6.5%	10.7%	9.1%
その他の 添加剤	名称	—	—	—
	含量	—	—	—
エタノール／水 の比率		1 : 9	6 : 4	2 : 8
被覆品 1 g に 対する添加量		1.0 mL	1.4 mL	0.9 mL
硬度		141 N	125 N	110 N

## [0124] [表64]

		比較例 1	比較例 2			
主薬含量		93.5%	98.8%			
結着用 添加剤	名称	プルラン				
	含量	5.6%	0.8%			
その他の 添加剤	名称	ラウリル硫酸ナトリウム				
	含量	0.8%	0.4%			
エタノール/水 の比率		0:10 (練合法)	6:4		7:3	
被覆品 1 g に 対する添加量		1.1 mL	1.1 mL	1.2 mL	1.1 mL	1.2 mL
硬度		6.9 N	10.1 N	8.4 N	—	—

## [0125] 《回収率の解析》

実施例又は比較例における被覆品の回収率を解析した。被覆品の回収率（％）は、得られた被覆品量／被覆品の理論量×100で計算される。上記回収率が高いほど、経口投与用球状吸着炭の収率が向上する。

## [0126] 《実施例 1》

実施例 1 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0127] [表65]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
534.5	535.5	100.2

## [0128] 《実施例 2》

実施例 2 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0129] [表66]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
530.0	512.5	96.7

## [0130] 《実施例3》

実施例3につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤をX線CT顕微鏡により解析したところ、表87に示す錠剤の体積率及び表88に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0131] [表67]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
530.0	506.8	95.6

## [0132] 《実施例4》

実施例4につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤をX線CT顕微鏡により解析したところ、表87に示す錠剤の体積率及び表88に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0133] [表68]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
600.0	564.4	94.1

## [0134] 《実施例5》

実施例5につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤をX線CT顕微鏡により解析したところ、表87に示す錠剤の体積率及び表88に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0135] [表69]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
545.0	530.8	97.4

## [0136] 《実施例6》

実施例6につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤をX線CT顕微鏡により解析したところ、表87に示す錠剤の体積率及び表88に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0137] [表70]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
530.0	497.8	93.9

## [0138] 《実施例 7》

実施例 7 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0139] [表71]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
545.0	518.1	95.1

## [0140] 《実施例 8》

実施例 8 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0141] [表72]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
560.0	537.3	95.9

## [0142] 《実施例 9》

実施例 9 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0143] [表73]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
545.0	525.2	96.4

## [0144] 《実施例 10》

実施例 10 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0145] [表74]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
725.0	622.6	85.9



## [0146] 《実施例 1 3》

実施例 1 3 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0147] [表75]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 7 5 . 0	5 4 8 . 3	9 5 . 4

## [0148] 《実施例 1 5》

実施例 1 5 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0149] [表76]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 4 5 . 0	5 2 4 . 0	9 6 . 1

## [0150] 《実施例 1 6》

実施例 1 6 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0151] [表77]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 6 0 . 0	5 4 3 . 5	9 7 . 1

[0152] 《実施例 1 7》 実施例 1 7 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

## [0153] [表78]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 6 0 . 0	5 3 1 . 9	9 5 . 0

## [0154] 《実施例 1 8》

実施例 18 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 87 に示す錠剤の体積率及び表 88 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0155] [表79]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
575.0	543.3	94.5

[0156] 《実施例 19》

実施例 19 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 87 に示す錠剤の体積率及び表 88 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0157] [表80]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
536.0	502.9	93.8

[0158] 《実施例 22》

実施例 22 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 87 に示す錠剤の体積率及び表 88 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0159] [表81]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
550.0	530.8	96.5

[0160] 《実施例 23》

実施例 23 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 87 に示す錠剤の体積率及び表 88 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0161] [表82]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
575.0	552.0	96.0

[0162] 《実施例 24》

実施例 2 4 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0163] [表83]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 7 0 . 0	5 4 5 . 5	9 5 . 7

[0164] 《実施例 2 5》

実施例 2 5 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0165] [表84]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 3 5 . 0	5 1 6 . 4	9 6 . 5

[0166] 《実施例 2 6》

実施例 2 6 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0167] [表85]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 6 0 . 0	5 3 3 . 3	9 5 . 2

[0168] 《実施例 2 7》

実施例 2 7 につき、下記表に被覆品の回収率を示す。得られた錠剤を X 線 C T 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0169] [表86]

被覆品の理論量 (g)	得られた被覆品量 (g)	被覆品の回収率 (%)
5 5 0 . 0	5 2 0 . 7	9 4 . 7

[0170] 《比較例 1》

比較例 1 につき、得られた錠剤を X 線 CT 顕微鏡により解析したところ、表 8 7 に示す錠剤の体積率及び表 8 8 に示す錠剤内添加剤体積率の結果を得た。

[0171] 《X 線 CT 顕微鏡での錠剤の体積率の解析》

実施例 1 で得られた 2 ロットの錠剤、及び比較例 1 で得られた 3 ロットの錠剤について、X 線 CT 顕微鏡 nano 3DX (株式会社リガク) を用いて、以下の条件で錠剤内部を解析した。

線源 : Mo

電圧 : 50 kV

電流 : 24 mA

画素サイズ : 8.64  $\mu\text{m}$  / voxel

撮影枚数 : 1200 枚

撮影時間 : 約 3 時間

付属の解析ソフトを用い、3 分割した錠剤の上部、中部、及び下部における 1 辺 2 mm の立方体の体積率を求めた。実施例 1 で得られた 2 ロットの錠剤の 3 つの立方体の体積率の RSD は、1.0 及び 2.4 であり、本発明の錠剤は、高い均一性を有していた (表 8 7)。

[0172] 実施例 2 ~ 2 7 で得られた各 1 ロットの錠剤について、X 線 CT 顕微鏡 TDM1000H-11 (2K) (ヤマト科学株式会社) を用いて、以下の条件で錠剤内部を解析した。

線源 : W

電圧 : 50 kV

電流 : 0.085 mA

画素サイズ : 12.7  $\mu\text{m}$  / voxel

撮影枚数 : 700 ~ 1500 枚 (錠剤の厚さに合わせて任意に設定)

撮影時間：10分

解析ソフトImage Jを用い、3分割した錠剤の上部、中部、及び下部における1辺2mmの立方体の体積率を求めた。(表87)。

[0173] [表87]

		実施例 1 (1)	実施例 1 (2)	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
錠剤の 体積率	上部	61.3	61.9	58.5	57.2	64.3	61.7
	中部	62.3	59.8	56.9	55.7	65.9	59.2
	下部	62.5	62.7	56.4	59.0	66.3	61.0
	平均	62.0	61.5	57.3	57.3	65.5	60.6
RSD (%)		1.0	2.4	1.9	2.9	1.6	2.1
		実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 13
錠剤の 体積率	上部	59.9	64.3	58.4	59.3	67.5	65.3
	中部	58.8	63.6	58.6	56.2	69.4	60.2
	下部	61.0	61.5	63.1	61.4	68.9	64.6
	平均	59.9	63.1	60.0	58.9	68.6	63.4
RSD (%)		1.8	2.3	4.4	4.5	1.5	4.3
		実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 22
錠剤の 体積率	上部	61.1	63.7	63.1	63.9	57.6	60.9
	中部	62.7	60.1	62.2	63.6	57.5	61.6
	下部	61.8	63.6	65.8	66.0	58.9	62.1
	平均	61.9	62.5	63.7	64.5	58.0	61.5
RSD (%)		1.3	3.3	2.9	2.0	1.3	0.9
		実施例 23	実施例 24	実施例 25	実施例 26	実施例 27	
錠剤の 体積率	上部	61.8	61.6	59.2	63.1	60.2	
	中部	60.4	63.2	58.8	58.6	60.2	
	下部	64.8	64.3	59.7	58.8	62.2	
	平均	62.3	63.1	59.3	60.2	60.9	
RSD (%)		3.6	2.2	0.7	4.2	1.9	
		比較例 1 (1)	比較例 1 (2)	比較例 1 (3)			
錠剤の 体積率	上部	63.3	64.3	63.2			
	中部	57.5	56.9	59.6			
	下部	63.3	57.0	56.9			
	平均	61.4	59.4	59.9			
RSD (%)		5.5	7.1	5.3			

## [0174] 《X線CT顕微鏡での錠剤の添加剤体積率の解析》

実施例で得られた錠剤について、X線CT顕微鏡TDM1000H-11(2K)(ヤマト科学株式会社)を用いて、以下の条件で錠剤内部を解析した。

線源：W

電圧：40kV(実施例1、比較例1)、50kV(実施例2～27)

電流：0.095mA(実施例1、比較例1)、0.085mA(実施例2～27)

画素サイズ：15.9 $\mu\text{m}/\text{voxel}$ (実施例1)、14.4 $\mu\text{m}/\text{voxel}$ (比較例1)、12.7 $\mu\text{m}/\text{voxel}$ (実施例2～27)

撮影枚数：700～1500枚(錠剤の厚さに合わせて任意に設定)

撮影時間：30分(実施例1、比較例1)、10分(実施例2～27)

実施例1～27、比較例1の錠剤それぞれ1個に対し、図3のC、N、E、S、及びWの5つの角柱の添加剤の体積率を解析ソフトImageJによって計算した。得られた画像における256段階の明度の情報を基に、球状活性炭に相当する明度のピクセル数の分布が正規分布を取ることから、その明度の平均値に標準偏差の2.5倍を加えた値以上の明度のものを添加剤と定義し、そのピクセル数の割合を添加剤面積率、この画像を所定の厚さに相当する数だけ積算した時の添加剤のピクセル数の割合を添加剤体積率とした(図6)。各角柱における添加剤体積率の最大値と最小値の値、及び5つの角柱における最大値と最小値の比を表88に示す。また、比較例1の位置Cにおける添加剤面積率及び体積率の上面から下面にかけての変動を図4に示す。

図4に示すように、従来の練合法で得られた錠剤の添加剤体積率は、錠剤の上面から下面の間で大きく変動していた。

## [0175]

[表88]

		実施例1			実施例2			実施例3			実施例4		
		最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比
添加剤 体積率 (%)	C	1.671	0.198	15.4	9.964	1.136	94.0	2.531	0.093	62.4	6.872	1.045	12.5
	N	2.364	0.161		5.019	0.137		2.439	0.171		9.055	1.528	
	E	2.252	0.296		6.129	0.125		2.213	0.141		12.719	3.450	
	S	0.774	0.154		5.918	0.106		0.998	0.043		10.259	1.019	
	W	1.791	0.265		6.108	0.184		2.685	0.126		11.634	1.449	
		実施例5			実施例6			実施例7			実施例8		
		最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比
添加剤 体積率 (%)	C	2.984	0.416	88.7	3.824	0.252	95.6	3.243	0.697	45.7	3.197	0.161	34.0
	N	1.445	0.066		0.620	0.050		2.248	0.331		3.468	0.268	
	E	2.270	0.061		3.138	0.040		2.121	0.071		1.874	0.102	
	S	1.702	0.034		1.535	0.161		2.576	0.228		1.616	0.118	
	W	1.752	0.036		2.901	0.071		2.015	0.257		2.248	0.392	
		実施例9			実施例10			実施例13			実施例15		
		最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比
添加剤 体積率 (%)	C	2.971	0.431	35.4	7.237	0.850	21.9	3.751	0.303	12.4	3.176	0.584	50.3
	N	2.361	0.107		4.868	1.121		3.368	0.355		3.975	0.133	
	E	0.931	0.084		5.373	0.895		2.802	0.382		2.451	0.160	
	S	1.640	0.104		5.985	0.330		2.441	0.442		1.982	0.202	
	W	1.171	0.130		4.645	0.852		2.468	0.515		3.366	0.079	
		実施例16			実施例17			実施例18			実施例19		
		最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比
添加剤 体積率 (%)	C	3.535	0.416	15.1	3.375	0.216	44.4	3.931	0.916	7.3	2.136	0.317	70.9
	N	1.686	0.574		1.178	0.244		2.566	2.566		2.198	0.031	
	E	2.673	0.476		1.441	0.112		2.959	0.539		1.893	0.063	
	S	2.593	0.234		0.987	0.110		3.784	0.777		1.197	0.079	
	W	2.767	0.315		1.869	0.076		2.554	0.709		1.465	0.056	
		実施例22			実施例23			実施例24			実施例25		
		最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比
添加剤 体積率 (%)	C	2.924	0.043	93.9	3.677	0.855	10.7	4.707	0.277	21.5	2.447	0.140	90.6
	N	3.191	0.038		3.480	0.586		3.531	0.474		1.631	0.029	
	E	0.599	0.034		2.720	0.404		3.164	0.472		0.655	0.027	
	S	1.339	0.052		4.327	0.697		2.695	0.226		1.536	0.052	
	W	1.508	0.127		4.221	0.638		2.436	0.219		1.218	0.027	
		実施例26			実施例27			比較例1					
		最大値	最小値	比	最大値	最小値	比	最大値	最小値	比			
添加剤 体積率 (%)	C	3.762	0.975	32.0	2.169	0.134	80.3	11.479	0.011	1775.9			
	N	5.478	0.797		1.190	0.027		19.535	0.820				
	E	5.354	0.93		1.279	0.052		10.708	0.216				
	S	6.057	1.407		0.947	0.051		10.594	0.080				
	W	4.364	0.189		1.059	0.028		16.406	0.029				

産業上の利用可能性

[0176] 本発明の錠剤は、腎疾患の治療用若しくは予防用経口投与用吸着剤、又は肝疾患の治療用若しくは予防用吸着剤として用いることができる。

## 請求の範囲

- [請求項1] 経口投与用球状吸着炭、並びにアルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサントガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、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、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも1種の結着用添加剤を含む錠剤であって、前記経口投与用球状吸着炭が前記結着用添加剤により被覆されており、前記被覆された結着用添加剤を介してそれぞれの経口投与用球状吸着炭が結合しており、そして錠剤の硬度が105 N以上である、錠剤。
- [請求項2] 前記経口投与用球状吸着炭が、球状活性炭である、請求項1に記載の錠剤。
- [請求項3] 前記球状活性炭の平均粒子径が、0.02～1 mmである、請求項2に記載の錠剤。
- [請求項4] 前記錠剤を上面から見た場合の中心部、及び中心から四方に延伸した直線の端部に位置する、上面から下面の1辺1 mmの5つの角柱の結着用添加剤の体積率を上面から下面にわたりX線CT顕微鏡で解析した場合に、5つの角柱における1 mm<sup>3</sup>当たりの結着用添加剤体積率の最大値及び最小値の比が100以下である、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項5] 前記錠剤の扁平方向の長さを3等分に分割した各分割体において、扁平方向の長さの中央に位置し且つ上面から見た錠剤の中心に位置する1辺2 mmからなる立方体の体積率をX線CT顕微鏡で解析した場



合に、3つの分割体の立方体の体積率の相対標準偏差が5%以下である、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項6]

前記錠剤を上面から見た場合の中心部、及び中心から四方に延伸した直線の端部に位置する、上面から下面の1辺1mmの5つの角柱の結着用添加剤の体積率を上面から下面にわたりX線CT顕微鏡で解析した場合に、5つの角柱における1mm<sup>3</sup>当たりの結着用添加剤体積率の最大値及び最小値の比が100以下であり、

前記錠剤の扁平方向の長さを3等分に分割した各分割体において、扁平方向の長さの中央に位置し且つ上面から見た錠剤の中心に位置する1辺2mmからなる立方体の体積率をX線CT顕微鏡で解析した場合に、3つの分割体の立方体の体積率の相対標準偏差が5%以下である、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項7]

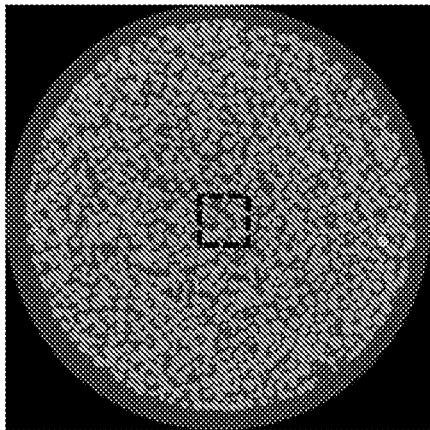
(1) アルギン酸プロピレングリコールエステル、ガティガム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、グァーガム、グルコマンナン、コポリビドン、ゼラチン、タマリンドガム、タラガム、トウモロコシデンプン、トラガント、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プルラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、リン酸架橋デンプン、ローカストビーンガム、寒梅粉、完全アルファー化デンプン、酸化デンプン、及び部分アルファー化デンプンからなる群から選択される少なくとも1種の結着用添加剤を含む溶液を経口投与用球状吸着炭に噴霧又は滴下し、経口投与用球状吸着炭を結着用添加剤で被覆する工程、

(2) 前記被覆された経口投与用球状吸着炭に溶媒を添加し、そして圧縮成形することによって、成形体を得る圧縮成形工程、及び

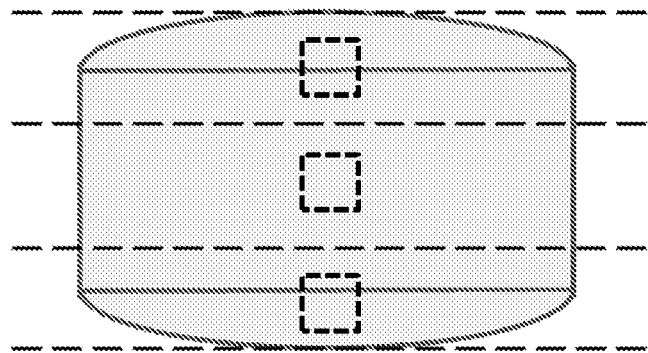
(3) 得られた成形体を乾燥する工程、  
を含む錠剤の製造方法。

[図1]

(A)

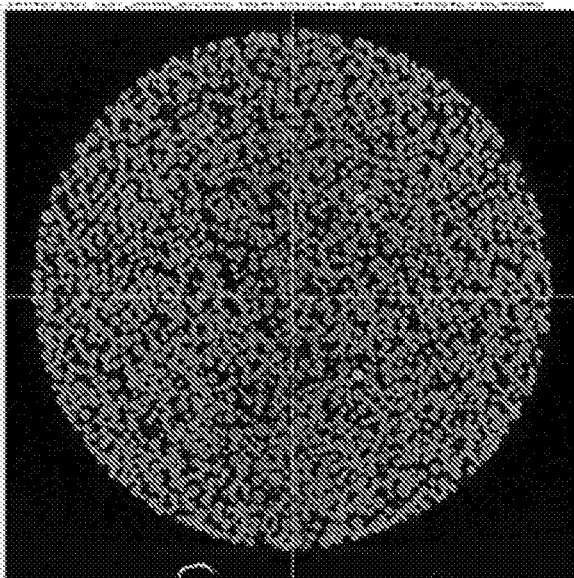


(B)

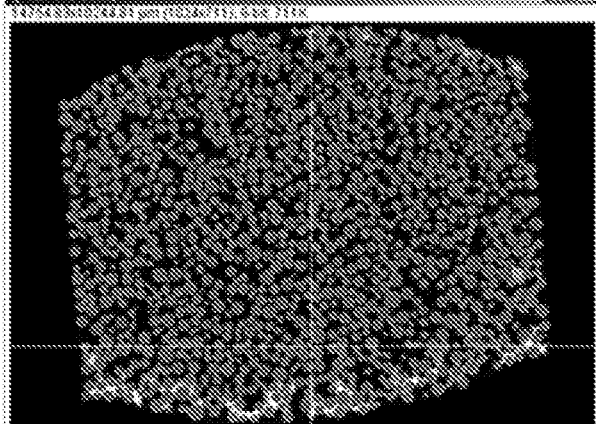
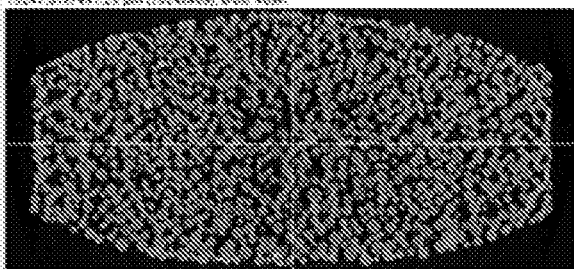
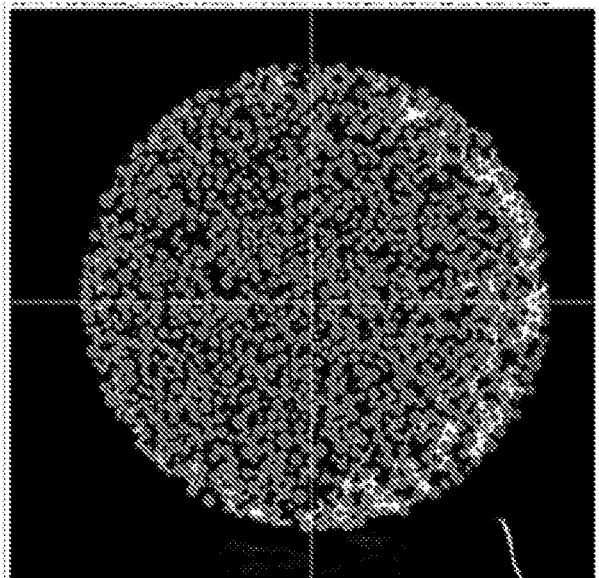


[図2]

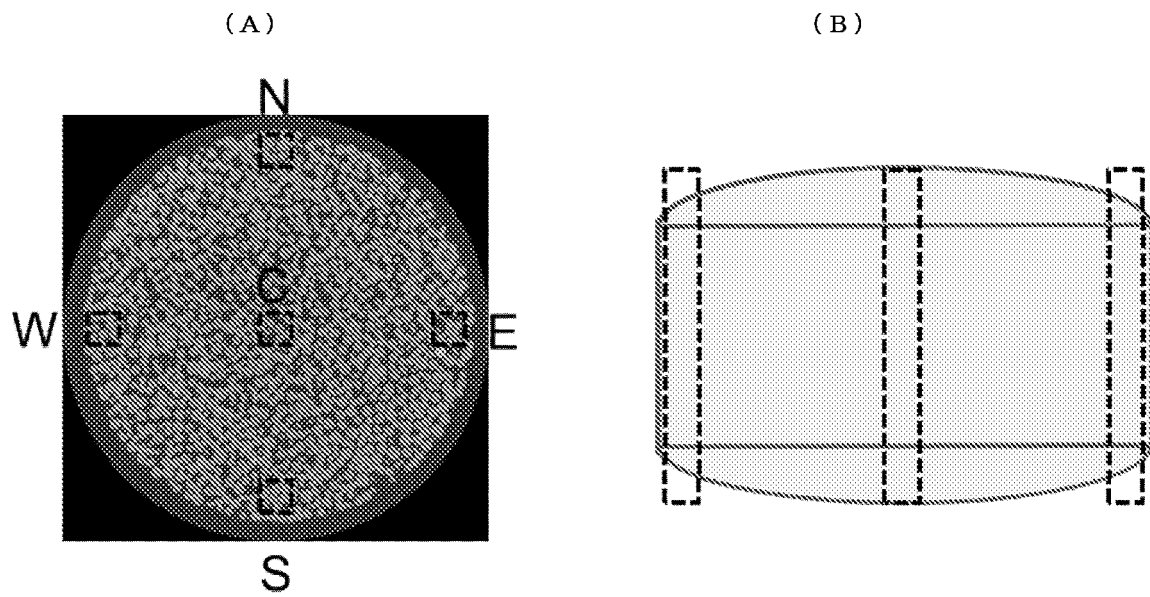
(A)



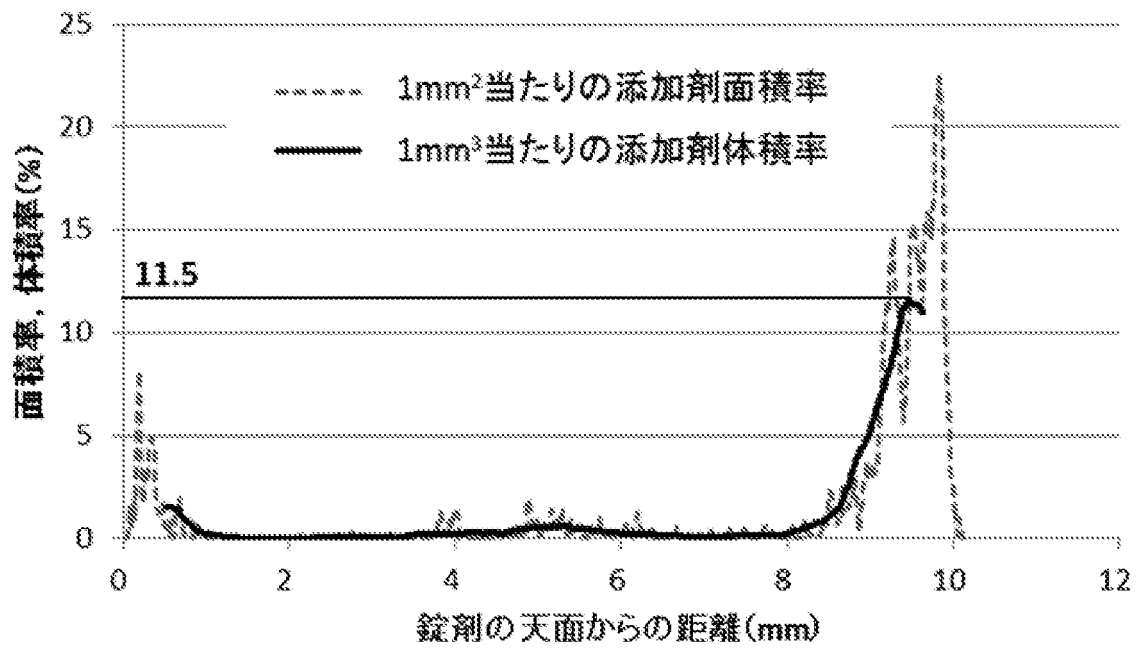
(B)



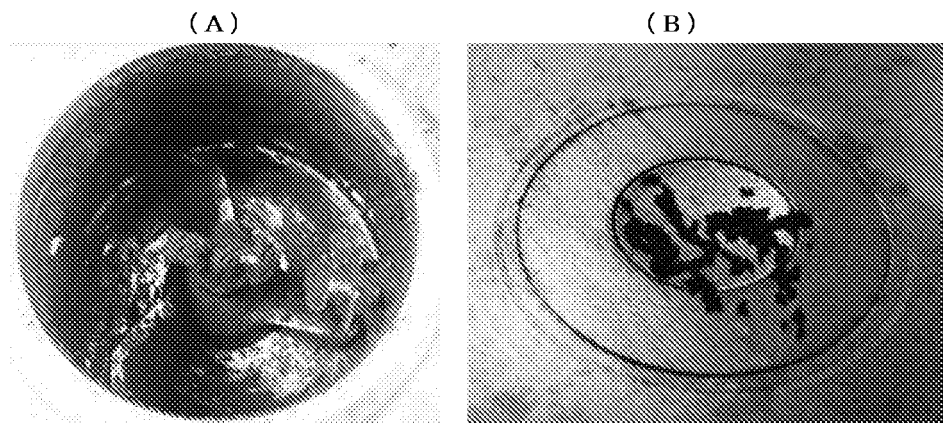
[図3]



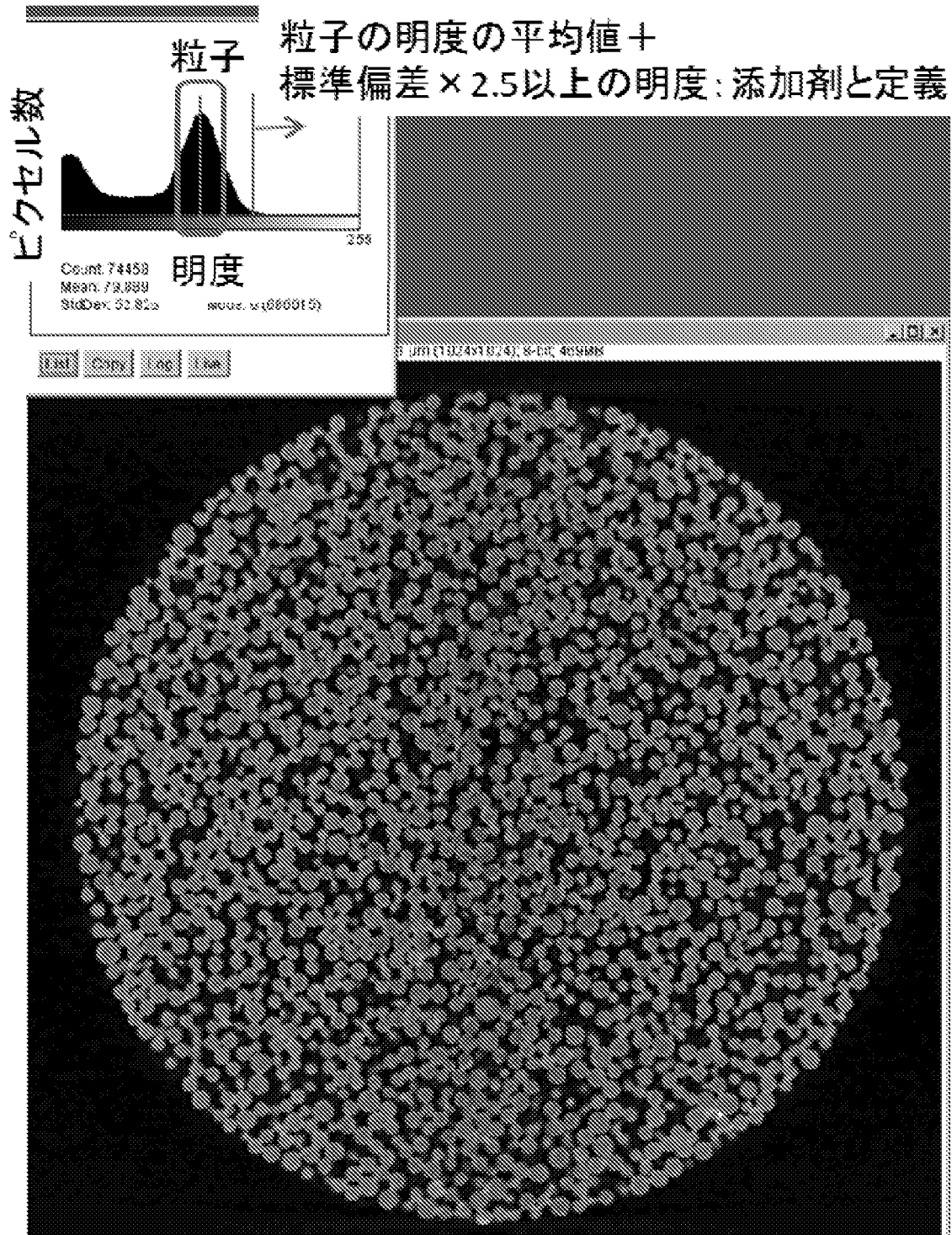
[図4]



[図5]



[図6]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2017/013048

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K9/00-9/72, 31/33-33/44, 47/00-47/69, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CApus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2012/121202 A1 (Kureha Corp.), 13 September 2012 (13.09.2012), preparation example 2; examples 9, 36; other examples; paragraph [0047] & JP 5701971 B2 & US 2013/0344147 A1 Manufacturing example 2; examples 9, 36	1-3 4-7
A	JP 2006-36734 A (Toa Eiyo Ltd.), 09 February 2006 (09.02.2006), paragraphs [0008] to [0012], [0021] to [0032] (Family: none)	1-7
A	JP 2010-285381 A (Asahi Breweries, Ltd.), 24 December 2010 (24.12.2010), paragraphs [0026], [0033], [0036] to [0053] (Family: none)	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21 April 2017 (21.04.17)	Date of mailing of the international search report 09 May 2017 (09.05.17)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/013048

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-187405 A (Lion Corp.), 14 July 2005 (14.07.2005), example 1 (Family: none)	1-7
A	JP 61-40212 A (BASF AG.), 26 February 1986 (26.02.1986), example 4 & US 4797287 A                      & US 4828843 A & EP 166315 A2 example 4	1-7
A	JP 55-95611 A (Osamu OTSUBO), 21 July 1980 (21.07.1980), entire text (Family: none)	1-7
A	JP 2007-137802 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 07 June 2007 (07.06.2007), entire text (Family: none)	1-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/013048

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K33/44(2006.01)i, A61J3/06(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i,  
A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i,  
A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2017.01)i,  
A61K47/46(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,  
A61P39/02(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

# 特許協力条約

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)

[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 G07741W0	今後の手続については、様式PCT/ISA/220 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 2017/013048	国際出願日 (日.月.年) 29.03.2017	優先日 (日.月.年) 01.04.2016
出願人(氏名又は名称) 株式会社クレハ		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

この国際調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語に関し、この国際調査は以下のものに基づき行った。

出願時の言語による国際出願

出願時の言語から国際調査のための言語である \_\_\_\_\_ 語に翻訳された、  
この国際出願の翻訳文(PCT規則12.3(a)及び23.1(b))

b.  この国際調査報告は、PCT規則91の規定により国際調査機関が許可した又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した(PCT規則43.6の2(a))。

c.  この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる(第I欄参照)。

2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第II欄参照)。

3.  発明の単一性が欠如している(第III欄参照)。

4. 発明の名称は  出願人が提出したものを承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。  
\_\_\_\_\_

5. 要約は  出願人が提出したものを承認する。

第IV欄に示されているように、法施行規則第47条第1項(PCT規則38.2)の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

## 6. 図面に関して

a. 要約とともに公表される図は、  
第 2 図とする。  出願人が示したとおりである。

出願人は図を示さなかったため、国際調査機関が選択した。

本図は発明の特徴を一層よく表しているため、国際調査機関が選択した。

b.  要約とともに公表される図はない。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K9/00-9/72, 31/33-33/44, 47/00-47/69, A61P1/00-43/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2017年	日本国実用新案登録公報	1996-2017年	日本国登録実用新案公報	1994-2017年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2017年										
日本国実用新案登録公報	1996-2017年										
日本国登録実用新案公報	1994-2017年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
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	関連する 請求項の番号									
X A  A	WO 2012/121202 A1 (株式会社クレハ) 2012.09.13, 製造例2、実施例9、実施例36及び他の実施例、[0047] & JP 5701971 B2 & US 2013/0344147 A1, Manufacturing Example 2, Examples 9,36  JP 2006-36734 A (トーアエイヨー株式会社) 2006.02.09, [0008] - [0012]、[0021] - [0032] (ファミリーなし)	1-3 4-7  1-7									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「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		「T」国際出願日又は優先日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									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「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									
「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)		「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									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 21.04.2017		国際調査報告の発送日 09.05.2017									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 澤田 浩平	4C 3338								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3452								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求項の番号
A	JP 2010-285381 A (アサヒビール株式会社) 2010. 12. 24, [0026]、[0033]、[0036] - [0053] (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2005-187405 A (ライオン株式会社) 2005. 07. 14, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 61-40212 A (バスフ アクチェン ゲゼルシャフト) 1986. 02. 26, 実施例 4 & US 4797287 A & US 4828843 A & EP 166315 A2, Example 4	1-7
A	JP 55-95611 A (大坪修) 1980. 07. 21, 全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2007-137802 A (武田薬品工業株式会社) 2007. 06. 07, 全文 (ファミリーなし)	1-7

## 発明の属する分野の分類

A61K33/44(2006.01)i, A61J3/06(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,  
A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i,  
A61K47/42(2017.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,  
A61P39/02(2006.01)i