

(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11月16日(16.11.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/195796 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/167 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

特願 2016-201560 2016年10月13日(13.10.2016) JP

(71) 出願人: 日本臓器製薬株式会社(NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/017603

(22) 国際出願日: 2017年5月9日(09.05.2017)

(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 2016-094764 2016年5月10日(10.05.2016) JP

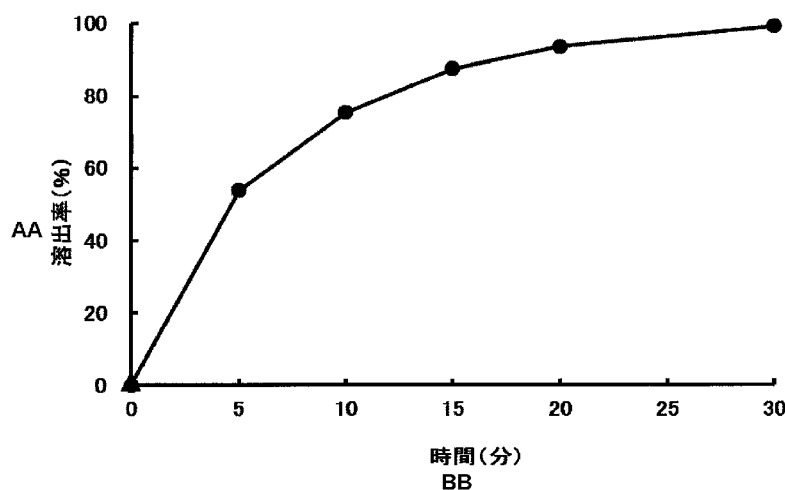
特願 2016-165993 2016年8月26日(26.08.2016) JP

(72) 発明者: 坂本 浩 (SAKAMOTO, Hiroshi); 〒5900134 大阪府堺市南区御池台2丁目4-13 Osaka (JP). 駒居 邦男 (KOMAI, Kunio); 〒1830012 東京都府中市押立町1-35-1 Tokyo (JP). 榊原 賢司 (SAKAKIBARA, Kenji); 〒6751363 兵庫県小野市古川町南山1093番地1 日本臓器製薬株式会社 製剤研究所内 Hyogo (JP). 番場 宏和 (BANBA, Hirokazu); 〒6751363 兵庫県小野市古川町南山1093番地1 日本

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING ACETAMINOPHEN PREPARATION

(54) 発明の名称: アセトアミノフェン製剤の製造方法

[図1]



AA... ELUTION RATE (%)
BB... TIME (MIN)

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a method for manufacturing a preparation which contains acetaminophen at a high content, in particular, a size-reduced tablet (common tablet, sustained-release tablet, etc.) which has excellent elution properties, preferable hardness and high drug content uniformity, and a premix drug substance of acetaminophen which has improved manufacturability. According to the method of the present invention wherein acetaminophen having a preset particle size is used for manufacturing a preparation, the flowability of acetaminophen can



WO 2017/195796 A1



臓器製薬株式会社 製剤研究所内 Hyogo (JP).
福田 清(FUKUDA, Kiyoshi); 〒6751363 兵庫県
小野市古川町南山 1 0 9 3 番地 1 日本臓器製
薬株式会社 製剤研究所内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 藤井 郁郎(FUJII, Ikuro); 〒5410046 大
阪府大阪市中平野町 2 丁目 1 番 2 号 日本
臓器製薬株式会社 技術法務部 Osaka (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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

be improved so that secondary aggregation can be suppressed and manufacturing efficiency can be elevated. Thus, this method is highly useful for manufacturing an acetaminophen preparation having improved administrability, for example, a reduced size.

(57) 要約: 本発明は、アセトアミノフェンを高含有率で含有する製剤、特に、優れた溶出性、硬度、薬物の含量均一性を備えた小型化された錠剤(普通錠、徐放錠等)、並びに製造性が高められたアセトアミノフェンのプレミックス原薬の製造方法を提供することを課題とする。本発明は所定の粒子径を有するアセトアミノフェンを用いた製剤の製造方法であって、本方法によれば、アセトアミノフェンの流動性を改善することにより、二次凝集を抑えて製造効率を上げることができるため、小型化等の服用性が改善されたアセトアミノフェン製剤の製造方法として非常に有用である。

明 細 書

発明の名称：アセトアミノフェン製剤の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、後述する所定の粒度分布を有するのアセトアミノフェン（以下「本アセトアミノフェン」ということがある）を用いて製造する製剤の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 医薬品等の製剤は、様々な製剤工程を経て製造されるが、それぞれの製剤の機能が上手く発揮できるように、種々の要素を考慮して最も適した製造方法を選択し、製剤機械と操作の条件等を検討する必要がある。製剤のうち錠剤が錠剤の製造方法については、乾式直打法、乾式造粒法（乾式ローラーコンパクター法、ロールグラニュレータ法等）、湿式造粒法（噴霧造粒法、攪拌造粒法、押出造粒法、流動層造粒法等）に大きく分けられる。そして、それら方法には、製造工程数、製造速度、経済性、及び所望する製剤特性への達成度等に関連して、各方法特有の短所と長所を有するため、目的に応じて使い分ける必要がある。

[0003] 例えば、乾式造粒法の乾式ローラーコンパクター法は、薬物に添加剤を配合してフレーク状に圧縮成形した後、解砕整粒、分級をし、微粉は再圧縮して打錠する方法である。しかし、解砕整粒時には粉末の飛散が多いため歩留まりも悪く、一度圧縮する工程があるため錠剤硬度が低くなる傾向にある（特表2010-506540号公報）。また、湿式造粒法のうち攪拌造粒法は、造粒容器に薬物と添加剤を仕込み、攪拌羽根の回転により混合し、ここに結合剤溶液を滴下又はスプレーして、適当な湿潤状態として造粒する方法である。しかし、結合剤溶液の分散が不均質になり易いため、部分的に固い造粒物になり、未造粒のままの粉末もやや多く、含量均一性にもやや難点がある。このため、湿式解砕整粒して乾燥する必要があることから工程数が増え、また、錠剤硬度が低くなる傾向がある。

[0004] 乾式直接打錠法（乾式直打法ともいう）は、薬物と添加剤を粉体のまま混合して打錠する最も簡単な方法である。また、乾式直打法には、添加剤を予め液状にして、スプレードライヤー等で直打用に乾燥処理して、得られた粒子に薬物粉末を配合して打錠する方法もあるが、前処理に湿式法を採用しており、工程数が多い方法である。乾式直打法は顆粒を作らないため、製剤工程数が最も少なく、製造コストが抑えられ、製造速度が速いというメリットがあるが、顆粒を作る乾式造粒法や湿式造粒法に比べて混合した粉末の流動性が低いために、質量のバラツキが大きくなったり、圧縮成型性に問題が生じたりする等のデメリットがある。従って、乾式直打法は1970年代以前の薬物や添加剤の粒子径が比較的大きく、二次凝集の問題が少ない頃は欧米で多く採用されていた。しかし、特に、近年の薬物は難溶性のものが多くなったために、ピンミル、ジェットミル等で微粉碎されて二次凝集が生成しやすく、含量均一性にも問題が生じることから、最近はほとんど採用されなくなった。

[0005] 上記の理由から、現在、一般的には、湿式造粒法の流動層造粒法が最も汎用されている（特開2013-216610号公報、特表2015-63521号公報）。流動層造粒法では、通常、薬物と添加剤を流動層造粒装置に投入し流動化させて、結合剤溶液又は薬物を溶解若しくは懸濁させた結合剤溶液をスプレー添加する。この方法は、含量均一性に優れ、収率も高く、打錠に適した造粒物が得られるため、最近多く採用されるようになった方法である。しかし、近年の難流動性薬物の粒子は微細化されているため、粒子径や質量において添加剤と差があると、風力分級され含量均一性が損なわれることがあり、操作技術に熟練が求められる。

[0006] アセトアミノフェンは古くから繁用されている解熱鎮痛薬で、成人だけではなく小児にも投与される安全性の高い薬物である。アセトアミノフェンの用法・用量は、医療用では、頭痛、腰痛症等の鎮痛の場合、成人にはアセトアミノフェンとして、1日総量として4000mgを限度とし、1回300～1000mgを投与間隔4～6時間以上空けて経口投与するとされている

。現在、販売されているアセトアミノフェン錠には、有効成分量別に、500mg錠、300mg錠及び200mg錠がある。薬物自体の含有量がこのように高用量のため、錠剤は比較的大きく、また、効果が長時間持続する徐放錠が販売されていないため、1日複数回の服用が必要である。このような現状のため、医療現場の医師等や患者からは、QOLやコンプライアンスの改善のためにも、錠剤サイズがより小さいもので、さらに好ましくは1日の服用回数が朝・夕の2回ですむ錠剤の開発が要請されている。また、アセトアミノフェンには特有の苦味があるため、苦味を抑えるためのマスキング等の製剤的な工夫も求められる。

[0007] 一方、例えば日本において、アセトアミノフェンは薬価（500mg錠：9.80円／錠、300mg錠：8.50円／錠、200mg錠：7.60円／錠）が非常に安いため、製造コストを低減する必要があり、原料や製造方法の選択、工夫等が検討課題とされている。特に、配合する添加剤の価格は、アセトアミノフェンと同等から数倍するものが多く、添加剤を減量又は削減することは製造コストの低減という課題にとって重要である。

[0008] 医薬製剤の製造方法については、上述したとおり、流動層造粒法が最も汎用されているが、この方法では流動性や成形性の改善等のために、比較的多くの添加剤を配合する必要があるので、錠剤を小型化するのが難しい。また、流動層造粒法は、湿式造粒でいったん顆粒を調製し滑沢剤等を加えて打錠する方法であるため、工程数が多くなり、製造原価も割高となる。これに対して、乾式直打法は混合された粉末を直接打錠するので、工程数が少なく、製造コストの低減にもつながるが、顆粒を作る乾式造粒法や湿式造粒法に比べて混合した粉末の流動性が悪いために、質量のバラツキが大きくなることや圧縮成型性に問題がある。

[0009] 特に、アセトアミノフェンは、分子間力（ファンデルワールス力）や静電気帯電等に起因する二次凝集力が極めて強く、流動性が極めて悪い粉末で、粒子形状も複雑であるため、アセトアミノフェンの製剤化に乾式直打法を採用することはほとんど行われていなかった。特に、アセトアミノフェンの

流動性を改善するためには、添加剤を多く配合する必要があるため、錠剤の小型化を目的とする場合には、乾式直打法を採用することはほとんどなかった。

[0010] また、原薬メーカーにおいて、原薬製造における晶析工程で生成するアセトアミノフェン結晶は、使用する装置のサイズや季節により変化する外気条件等により、結晶の硬さや粒子径制御が困難であるため、生成された結晶を粉砕処理し均一にする必要がある。しかし、様々な硬さや粒子径のアセトアミノフェンをピンミルやハンマーミル等で一様に粉砕処理すると、小さい粒子径のアセトアミノフェンは過剰に粉砕されることがあり、その結果生じた微粉末は表面積が大きく、帯電性が増強されて流動性がさらに悪くなるため、装置内面への付着も増大し、作業性が悪くなる大きな要因となっていた。さらに、そのような粉砕処理を行うと、粒子形状・粒度分布も変動して、二次凝集の状況も変動するため、最終製品（錠剤）の溶出率も変動することがあった。

[0011] そこで、本発明者等はアセトアミノフェンの流動性を改善することにより乾式直打法での製剤化を可能とするために、本アセトアミノフェン原薬を用いることを検討した。特に、本アセトアミノフェン原薬に添加剤を配合して、解砕整粒した粉末を打錠して得られる錠剤や、本アセトアミノフェン原薬に分散剤や可溶化剤を配合した粉末を解砕整粒したプレミックス原薬について鋭意研究を重ねた。なお、本アセトアミノフェンは、通常、後述する粉砕工程を経ないアセトアミノフェンであるため、本発明においては「未粉砕の」アセトアミノフェン、アセトアミノフェン「未粉砕品」又は単に「未粉砕品」ということがあるが、厳密には後述する粒度分布を有するものであればよく、粉砕工程を経ていないものに限定されるものではない。

[0012] アセトアミノフェン製剤を乾式直打法により製造する方法については、特許文献1に開示されているが、本発明のように未粉砕のアセトアミノフェンを用いることやアセトアミノフェンに添加剤を配合した粉末を解砕整粒することについては何ら記載されていない。特に、アセトアミノフェンは結晶又は

結晶性の粉末であり、現在3種の結晶多形（I、II、III型）が報告されており、本発明で用いる未粉碎のアセトアミノフェンにはII型の細長い針状結晶も含まれているが、特許文献1で用いられるアセトアミノフェンは顆粒形が好ましいことが記載されており、本願のアセトアミノフェンの形状とは異なっている。また、特許文献1の製造方法は直接圧縮法であると記載されているが、実施例では、前処理として、湿潤ケーキ状の微晶質セルロースと水を混合して、固形分が約15%のスラリーを形成した後に、コロイド二酸化ケイ素を混合してスプレー乾燥し、微晶質セルロースと二酸化ケイ素が互いに密接に会合した凝集体を生成した上で、さらに、アセトアミノフェンやその他添加剤を混合して打錠するという方法である。特許文献1の製造方法は、上記段落[0004]にも記載したように、前処理として、添加剤を予め液状にして、スプレードライヤー等で直打用に乾燥処理をする直打法であり、湿式法である前処理を行うため、薬物と添加剤を粉体のまま混合して打錠する直打法よりも工程数が多く、製造コストや製造時間がかかることになる。これに対して、本願の製造方法は、そのような前処理を必要としない、薬物と添加剤を粉体のまま混合して打錠する最も簡単な直打法である。

[0013] また、特許文献2には、直接打錠法により製剤化する場合の前工程として、薬物と添加剤を混合する場合に、特に、平均粒径が $40\mu\text{m}$ 以下の薬物の製剤中における薬物含有率が20重量%以下と低い場合において、薬物と流動改質剤を混合する方法が記載されている。また、特許文献3には、薬効成分と表面改質基材を混合して表面改質して得られる薬効成分含有表面改質粉体が、流動性に優れており、乾式直打法による錠剤の製造を可能にすることが記載されている。しかし、本発明では、薬物と分散剤と配合するのみではなく、さらに解砕整粒することが好ましく、特許文献2及び3のいずれにも、薬物と分散剤（特許文献2の「流動改質剤」及び特許文献3の「表面改質基材」）の粉体を解砕整粒することについては、何ら記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0014] 特許文献1：特表平 1 0－5 0 6 4 1 2 号公報

特許文献2：特開 2 0 0 3－8 1 8 7 6 号公報

特許文献3：国際公開W O O O／5 4 7 5 2 号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明は、アセトアミノフェンを高含有率で含有する製剤、特に、優れた溶出性、硬度、薬物の含量均一性を備えた乾式直打法により得られる小型化された錠剤（普通錠、徐放錠等）、並びに流動性が改善され、製造性が高められたアセトアミノフェン、分散剤、及び、所望により、可溶化剤からなるプレミックス原薬の製造方法を提供することを課題とする。特に、本発明は、アセトアミノフェンの帯電性や流動性を改善することにより、湿式法での前処理を必要としない、薬物と添加剤を粉体のまま混合して打錠する最も簡単な乾式直打法による錠剤の製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、アセトアミノフェンを製剤化するに際して、未粉碎のアセトアミノフェンを原薬として用いることで、好ましくは、アセトアミノフェンに分散剤等の添加剤を配合して解砕整粒することで、多種類の添加剤を多量に使用せずとも、アセトアミノフェンの流動性や帯電性を改善できることを見出した。それにより、従来、アセトアミノフェン製剤を製造するのには難しいとされていた最も簡単な乾式直打法により、アセトアミノフェンを製剤化することを可能とした。特に、未粉碎のアセトアミノフェンに分散剤、及び、所望により、可溶化剤を配合した段階や、さらにその他の添加剤を配合した段階において、解砕整粒機を用いて、アセトアミノフェンの粒子径が大きな結晶や凝集した塊を選択的に解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤等添加剤を均一に分散・付着させることで、アセトアミノフェン特有の凝集性や低流動性が改善されて、溶出性や成形性に優れ、苦味マスキングが施された小型化錠や徐放錠等の製剤を製造できることを見出した。

[0017] また、乾式直打法において、錠剤の小型化のために添加剤の量を少なくすると、成形性が悪く、硬度が不足する場合があるが、未粉碎のアセトアミノフェンと添加剤を配合していく過程において、特に水溶性添加剤を配合する前に、若干量の水分を霧吹き等で添加して、粉体の水分を調整することで、優れた硬度を有する錠剤が得られることを見出した。

[0018] また、未粉碎のアセトアミノフェンに分散剤、及び、所望により、可溶化剤を配合して、解砕整粒機を用いて解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤や可溶化剤を分散・付着させることで、アセトアミノフェンの帯電性や流動性が改善され、製造性に優れたプレミックス原薬として製造できることを見出した。本発明者等は、これらの知見に基づいて、さらなる研究を進めて、本発明を完成させた。

[0019] すなわち、本発明は、下記（１）～（２０）に関するものである。

（１） d_{10} が $5\sim300\mu\text{m}$ 、かつ、 d_{90} が $200\sim900\mu\text{m}$ である粒度分布を有するアセトアミノフェンを用いた製剤の製造方法。

（２）アセトアミノフェンの粒度分布が、 d_{10} が $10\sim200\mu\text{m}$ 、かつ、 d_{90} が $250\sim800\mu\text{m}$ である上記（１）に記載の製造方法。

（３）a）アセトアミノフェンに分散剤、及び、所望により、可溶化剤を配合する工程、b）分散剤、可溶化剤及び滑沢剤以外の添加剤を配合する工程、及び、c）滑沢剤を配合する工程を含む工程からなり、製剤が乾式直接打錠法により得られる錠剤である上記（１）又は（２）に記載の製造方法。

（４）上記a）～c）の少なくともいずれかの工程の後に１回、解砕整粒してアセトアミノフェン粒子の表面に添加剤を分散・付着させる工程を有する上記（３）に記載の製造方法。

（５）アセトアミノフェンの配合割合が、製剤１００重量％に対して、 $75\sim95$ 重量％である上記（３）又は（４）に記載の製造方法。

（６）分散剤が含水二酸化ケイ素又は軽質無水ケイ酸である上記（３）～（５）のいずれかに記載の製造方法。

（７）分散剤の配合割合が、製剤１００重量％に対して、 $0.1\sim3$ 重量％

である上記（３）～（６）のいずれかに記載の製造方法。

（８）可溶化剤がマクロゴール又はラウリル硫酸ナトリウムである上記（３）～（７）のいずれかに記載の製造方法。

（９）可溶化剤の配合割合が、製剤１００重量％に対して、０～０．８重量％である上記（３）～（８）のいずれかに記載の製造方法。

（１０）上記ｂ）工程の添加剤に結晶セルロースが含まれる（３）～（９）のいずれかに記載の製造方法。

（１１）結晶セルロースの配合割合が、製剤１００重量％に対して、１～１０重量％である上記（１０）に記載の製造方法。

（１２）上記ｂ）工程が、ｂ－１）不溶性添加剤を配合した後、水を添加する工程、及び、必要に応じて、ｂ－２）水溶性添加剤を配合する工程を含む上記（３）～（１１）のいずれかに記載の製造方法。

（１３）水の添加割合が、製剤１００重量％に対して、０．３～２．５重量％である上記（１２）に記載の製造方法。

（１４）不溶性添加剤として、少なくとも結晶セルロースが含まれる（１２）又は（１３）に記載の製造方法。

（１５）不溶性添加剤として、さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はクロスポピドンが含まれる上記（１４）に記載の製造方法。

（１６）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はクロスポピドンの添加割合が、製剤１００重量％に対して、１～１０重量％である上記（１５）に記載の製造方法。

（１７）少なくとも１回上記ａ）工程の後に解砕整粒をする上記（１２）～（１６）のいずれかに記載の製造方法。

[0020] （１８）上記ｂ）工程の添加剤に徐放性基剤が含まれる上記（３）～（１７）のいずれかに記載の製造方法。

（１９）徐放性基剤がヒプロメロース、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれる１又は２種以上である上記（１８）に記載の製造方法。

(20) 徐放性基剤がヒプロメロース、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれる2種以上である上記(18)に記載の製造方法。

(21) 徐放性基剤の配合割合が、製剤100重量%に対して、1～15重量%である上記(18)～(20)のいずれかに記載の製造方法。

(22) 少なくとも1回、上記b)工程の後に解砕整粒をする上記(18)～(21)のいずれかに記載の製造方法。

(23) 製剤がプレミックス原薬である上記(1)又は(2)に記載の製造方法。

(24) アセトアミノフェンの配合割合が、製剤100重量%に対して、90～99.9重量%である上記(23)に記載の製造方法。

(25) 分散剤として、含水二酸化ケイ素又は軽質無水ケイ酸が含まれる上記(21)又は(22)に記載の製造方法。

(26) 分散剤の配合割合が、製剤100重量%に対して、0.1～3重量%である上記(25)に記載の製造方法。

(27) さらに、可溶化剤として、マクロゴール又はラウリル硫酸ナトリウムが含まれる上記(25)又は(26)に記載の製造方法。

(28) 可溶化剤の配合割合が、製剤100重量%に対して、0～0.8重量%である上記(27)に記載の製造方法。

(29) 上記(1)～(28)のいずれかに記載の製造方法により製造された製剤。

(30) 医薬である上記(29)に記載の製剤。

発明の効果

[0021] 本発明の製造方法によれば、小型化されて服用性が向上したアセトアミノフェンの錠剤や、従来の製剤よりも1日の服用回数が減じられたアセトアミノフェン徐放錠等のQOLやコンプライアンスが改善された製剤が、最も簡便な乾式直打法により製造できるため、製造時間を短縮して製造効率が上がり、また製造コストも削減できることから、非常に有用で実用的である。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]図1は、実施例1に示される本発明製造方法による製剤（アセトアミノフェン含量300mg／錠）の溶出試験（溶出開始後30分迄）の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0023] 本発明は、未粉碎の、すなわち、後述する所定の粒度分布を有するアセトアミノフェンを用いた製剤の製造方法に関する。

本発明の製造方法により製造される製剤は、特に限定されないが、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤、注射剤、座剤、吸入剤、プレミックス原薬等が包含される。本発明の製剤として、好ましくは錠剤及びプレミックス原薬であり、より好ましくは錠剤である。

[0024] なお、本発明において「錠剤」とは、特に言及しない限り、経口投与に供される一定形状の固形製剤を意味し、これらには普通錠のほか、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、トローチ錠、舌下錠、発砲錠、分散錠、溶解錠、及び徐放錠が含まれ、好ましくは普通錠及び徐放錠であり、より好ましくは普通錠である。また、本発明が対象とする錠剤には、単層構造を有する単層錠、及び二層以上の複数の層構造を有する多層錠が含まれ、好ましくは単層錠である。さらに、本発明の錠剤には、未コーティングの素錠（裸錠）のほか、糖衣錠、ゼラチン被包錠、及びフィルムコーティング錠（腸溶錠及び胃溶錠が含まれる）（素錠に対して、これらを「コーティング錠」とも総称する）が含まれる。

[0025] また、本発明において「プレミックス原薬」とは、原薬と添加剤を混合して医薬製造用の混合原料製品として販売されるもの等に限定されず、原薬と添加剤の混合物であれば何れも包含する。本発明製造方法により製造されるプレミックス原薬は、アセトアミノフェンを高含有率で含有し、流動性等が改善されて製造性が高いため、これを用いて、錠剤等に製剤化する場合、添加剤の種類や量を低減でき、造粒工程も省略できるので、小型で高含量の錠剤等の製造や製造コストの低減を可能とする。なお、本プレミックス原薬を

用いて、本発明製造方法により錠剤等の製剤を製造することも可能である。

[0026] 次に、本発明製造方法の好ましい態様の一例を示す。

(A) 錠剤

〔１〕 アセトアミノフェン未粉碎品に分散剤、及び、所望により、可溶化剤を配合する。

〔２〕 上記〔１〕の粉末に、さらに、不溶性添加剤を配合する。

〔３〕 必要に応じて、上記〔２〕の粉末に、さらに、水溶性添加剤を配合する。

〔４〕 上記〔３〕の粉末に、滑沢剤を配合する。

〔５〕 上記〔４〕の粉末を打錠する。

ここで、少なくとも１回、上記〔１〕～〔４〕の工程後に、解砕整粒機を用いて解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤等の添加剤を均一に分散・付着させる。また、必要に応じて、上記〔１〕又は〔２〕の工程後に、錠剤１００重量％に対して、０．３～２．５重量％、好ましくは、０．８～２．０重量％、さらに好ましくは１．０～１．８重量％の水を霧吹き等を用いて添加して、粉体の水分を調整する。また、状況に応じて、水に液状のポリソルベート等の可溶化剤を溶解させた液を使用して、水分調整してもよい。この様に水分調整することにより、錠剤硬度を上げることができる。なお、水分調整をしない場合は、上記〔１〕～〔３〕の工程をまとめて、滑沢剤以外の添加剤をアセトアミノフェン未粉碎品に混合して、解砕整粒するという方法も可能である。

[0027] 本発明製造方法における不溶性添加剤としては、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、クロスポピドン等が挙げられ、水溶性添加剤としては、トレハロース、ヒプロメロース、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、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、ゼラチン、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0028] (B) プレミックス原薬

〔１〕 アセトアミノフェン未粉碎品に分散剤（含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等）、及び、所望により、可溶化剤（マクロゴール粉末等）を配合する。

〔２〕 上記〔１〕の粉末を解砕整粒機を用いて解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤等の添加剤を均一に分散・付着させる。

なお、本プレミックス原薬を上記の錠剤の製造工程の〔１〕として利用することも可能である。

[0029] また、本発明の製造方法のより好ましい態様の一例を示す。

(A-1) 普通錠

〔１〕 アセトアミノフェン未粉碎品に分散剤（含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等）、及び、所望により、可溶化剤（マクロゴール粉末等）を配合する。

〔２〕 上記〔１〕の粉末を解砕整粒機を用いて解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤等の添加剤を均一に分散・付着させる。

〔３〕 上記〔２〕の粉末に、さらに、不溶性添加剤（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、クロスポピドン等）を配合する。

〔４〕 上記〔３〕の粉末に、若干量の水を霧吹きを用いて添加して、混合する。

〔５〕 上記〔４〕の粉末に、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）を配合して、打錠する。

[0030] (A-2) 徐放錠

〔１〕 アセトアミノフェン未粉碎品に分散剤（含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等）、徐放性基剤（ヒプロメロース、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースナトリウム等から選ばれる少なくとも２種類）及びその他の添加剤（結晶セルロース等）を配合する。

〔２〕 上記〔１〕の粉末を解砕整粒機を用いて解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤、徐放性基剤及びその他添加剤を均一に分散・付

着させる。

〔３〕上記〔２〕の粉末に、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）を配合する。

〔４〕上記〔３〕の粉末に、解砕整粒機を用いて解砕整粒して、アセトアミノフェン粒子の表面に全ての添加剤を均一に分散・付着させた後、打錠する。

[0031] 本発明製造方法においては、使用するアセトアミノフェンが未粉碎品であることが重要なポイントの一つである。通常、原薬メーカーでは、アセトアミノフェンは、製造工程において産出される大きな結晶や二次凝集による粗粒子をピンミルやハンマーミル等を用いて粉碎し、ある程度小さい粒子径に調整されたもの（本発明においては、「アセトアミノフェン粉碎品」又は単に「粉碎品」という）を販売している。一方、上記の粉碎工程を省いて製造されたアセトアミノフェン（本発明においては、「未粉碎のアセトアミノフェン」、「アセトアミノフェン未粉碎品」又は単に「未粉碎品」という）を入手することもでき、本発明ではこの未粉碎品を使用して製剤化する。未粉碎品は粉碎工程が省かれているため、粉碎品よりも安価で購入することができ、これを用いて製造することで製造コストの削減に繋げることができる。

[0032] また、アセトアミノフェン未粉碎品の方がアセトアミノフェン粉碎品と比較して粒子径が大きいため（未粉碎品の d_{50} : 約 120 ~ 約 500 μm 、粉碎品の d_{50} : 約 20 ~ 60 μm ）、静電気の発生が抑えられ流動性が比較的良好であり、操作性が高い。従って、粉碎品では困難であることが多い乾式直打法においてでも製剤化できるという利点を有する。ただし、アセトアミノフェン未粉碎品のように、薬物の粒子径が大きいと、薬物全体の合計表面積が小さくなることから、溶出率が低下することがあるため、所望により、可溶化剤を添加することにより溶出率を改善することができる。

[0033] 本発明製造方法で用いられるアセトアミノフェン（本アセトアミノフェン）の粒度分布は、 d_{10} が、通常、5 ~ 300 μm で、好ましくは 10 ~ 200 μm 、より好ましくは 15 ~ 100 μm であり、かつ、 d_{90} が、通常

、200～900 μm で、好ましくは250～800 μm 、より好ましくは300～700 μm である。ロット間により多少の差はあるものの、未粉碎のアセトアミノフェンが、通常、上記で規定する粒度分布を有するものである。これに対し、アセトアミノフェン粉碎品の粒度分布は、原薬メーカーや製造ロットにより差はあるものの、通常、 d_{10} が3～10 μm 、かつ、 d_{90} が100～250 μm と、本アセトアミノフェンと比較して粒子径が小さい。なお、本発明における粒度分布はレーザー回折散乱法（マスターサイザー2000：マルバーン社）を用いた体積分布評価により求められ、 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} とは、粒度分布の小径側から各々体積の累積10%、50%、90%の粒子径をいう。

[0034] 本発明におけるアセトアミノフェンの配合割合は、特に制限されるものではないが、本発明のプレミックス原薬100重量%に対して、90～99.9重量%であり、好ましくは95～99.7重量%であり、さらに好ましくは98～99.5重量%で、錠剤等の最終製剤100重量%に対して、75～95重量%であり、好ましくは85～95重量%であり、さらに好ましくは87～93重量%である。錠剤を小型化して服用性を向上させるため、薬物の配合量を多くすることが好ましいが、多すぎるために添加剤の配合が制限されて、製剤設計上の不都合が生じないようにすることが重要である。また、本発明製造方法において、アセトアミノフェン一種単独で使用してもよいが、対象とする疾患に応じてその他の医薬活性成分を任意に組み合わせて使用することもできる。

[0035] 本発明製造方法では、アセトアミノフェン未粉碎品を使用することが重要であるが、さらには、アセトアミノフェン未粉碎品と添加剤を混合した粉末を、解砕整粒機を使用して解砕・整粒し、アセトアミノフェン粒子の表面に分散剤や可溶化剤等の添加剤を均一に分散・付着させることが好ましい。製造方法において、解砕整粒するために使用する装置としては、特に限定されるものではないが、棒状の回転体（回転数：約800 rpm～3000 rpm）により押しつぶすような作用で粒子を細かくする解砕整粒機が適してい

る。例えば、投入した原料粉末を回転するインペラ（回転羽根）による遠心力で円筒状のスクリーンに押し付けで解砕し、インペラ上で整粒した後、スクリーンに設けられた多数の開口部から原料粉末を排出するという機能を有する解砕整粒機が挙げられる。本発明製造方法においては、解砕整粒機のスクリーン径（スクリーンの開口部の直径）は1 mm～4 mm程度が好ましい。

[0036] 一方、「解砕」と同様に粒子を細かくする処理として「粉碎」があるが、粉碎機はハンマーやピンが高速回転（回転数：約5000 rpm～15000 rpm）して、原料粉末粒子を圧縮、衝撃、摩擦、せん断等の作用で細かくするもので、特に粒子の大きさに関係なく処理する。通常、アセトアミノフェンの場合、ピンミル、ハンマーミル、ジェットミル等の粉碎機を用いて微粉碎すると、小さい粒子が過粉碎され、表面積が大きくなり、静電気帯電や分子間力の影響が強くなることから、流動性が低下して二次凝集が生じるため、装置内壁面への付着等が起こり、作業性が低下する。

[0037] 従って、本発明製造方法においては、一般的な粉碎処理ではなく、アセトアミノフェンの粗大結晶や塊を選択的にほぐして細かくし、微粉領域の粒子については過粉碎せずに均一に分散させ、粒子表面に分散剤等添加剤を均一に付着させる、すなわち、解砕整粒を行うことが重要である。特に、アセトアミノフェン結晶の中でも細長い形状の針状結晶については、長径／短径比が3以下になるように解砕整粒して粒子径を調整することで、より均一に分散させることができる。これにより、アセトアミノフェンの静電気帯電や分子間力は抑えられて流動性や凝集性が改善するため、より製造性が向上する。特に、本発明で用いるアセトアミノフェン未粉碎品は、製造過程における晶析工程において生成された大きな結晶や、二次凝集による塊等が含まれており、粉碎品よりも粒子径が不揃いであるため、小さな粒子径のアセトアミノフェンをさらに過粉碎して二次凝集の原因とならないように、大きい粒子径のアセトアミノフェンを選択的に細かくして粒子径を調整できる解砕整粒処理は好ましい。

[0038] 本発明製造方法で使用する分散剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム造粒物等が挙げられ、好ましくは、含水二酸化ケイ素又は軽質無水ケイ酸で、より好ましくは、含水二酸化ケイ素である。これらの分散剤は、一種単独で使用してもよいし、また二種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。

本発明における分散剤の配合割合は、特に制限されるものではないが、製剤100重量%に対して0.1～3重量%であり、好ましくは0.3～1.5重量%である。

[0039] 本発明製造方法において可溶化剤を配合する場合は、基本的には、分散剤と一緒に粉末状の可溶化剤を配合することができるが、水分調整をする場合には、可溶化剤（液状であるホリソルベート80等）を水に溶解させて、水分調整と同時に添加することもできる。本発明製造方法で使用する可溶化剤としては、粉末状の可溶化剤では、例えば、マクロゴール4000、マクロゴール6000又はマクロゴール20000等のマクロゴール粉末、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは、マクロゴール6000である。また、液状の可溶化剤では、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート80、マクロゴール200、マクロゴール400等が挙げられ、好ましくは、ポリソルベート80である。これらの可溶化剤は、一種単独で使用してもよいし、また二種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。

本発明における可溶化剤の配合割合は、特に制限されるものではないが、製剤100重量%に対して0～0.8重量%であり、好ましくは0～0.6重量%である。

[0040] 本発明製造方法で使用する賦形剤としては、例えば、糖類（乳糖、ブドウ糖、果糖、白糖など）、糖アルコール（D-マンニトール）、結晶セルロース、粉末セルロース、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン

、 β -シクロデキストリン、カルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、沈降性炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、酸化チタン、乳酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、タルク、カオリン等が挙げられるが、好ましくは、結晶セルロースである。これらの賦形剤は、一種単独で使用してもよいし、また二種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。

本発明における賦形剤、特に結晶セルロースの配合割合は、特に制限されるものではないが、プレミックス原薬以外の製剤100重量%に対して1～10重量%であり、好ましくは2～8重量%、より好ましくは2.5～6重量%である。

[0041] 本発明製造方法で使用する崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース類（例えば、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム等）、カルボキシメチルスターチ類（例えば、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）等）、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシメチルスターチナトリウム、デンプン類（部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等）、アルギン酸、又はベントナイト等が挙げられる。好ましくは、クロスポビドン、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、部分アルファー化デンプンであり、また、より好ましくは、クロスポビド又は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで、特に好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。これらの崩壊剤は、一種単独で使用してもよいし、また二種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。

本発明における崩壊剤の配合割合は、特に制限されるものではないが、プレミックス原薬以外の製剤100重量%に対して、0～10重量%であり、

好ましくは1～10重量%、より好ましくは2～8重量%、さらに好ましくは3～6重量%である。

[0042] 本発明製造方法で使用する徐放性基剤としては、例えば、水と接触してヒドロゲルを形成して薬物の放出を制御し得るものが好ましく、ヒドロキシプロピルセルロース（高粘度グレード）、メチルセルロース、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース等のセルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム又はカルボキシビニルポリマーで、より好ましくは、ヒプロメロース又はカルボキシビニルポリマーである。これらの徐放性基剤は、一種単独で使用してもよいが、二種以上を組み合わせ、製剤が所望の徐放性を示すように調整して使用するのが好ましい。

徐放性基剤の配合量は、特に制限されるものではないが、プレミックス原薬以外の製剤100重量%に対して、0～15重量%であり、好ましくは1～15重量%、より好ましくは2～10重量%、さらに好ましくは3～8重量%、特にさらに好ましくは4～6重量%である。

[0043] 本発明製造方法で使用する滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、硬化油、ポリエチレングリコール、ジメチルポリシロキサン、カルナウバロウ、ラウリル硫酸ナトリウム、ミツロウ、サラシミツロウ等が挙げられ、好ましくは、ステアリン酸マグネシウムである。これらの滑沢剤は、一種単独で使用してもよいし、また二種以上を任意に組み合わせ使用することもできる。

本発明における滑沢剤の配合割合は、特に制限されるものではないが、製剤100重量%に対して0.05～1重量%であり、好ましくは0.1～0.5重量%である。

[0044] さらに、本発明製造方法においては、上記の添加剤以外に、本発明の効果

の目的を損なわない限り、一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を目的に応じて適宜配合することができ、結合剤、抗酸化剤、保存剤、界面活性剤、可塑剤、pH調整剤（炭酸水素ナトリウム等）、着色剤、矯味剤、甘味剤、発泡剤、香料等が挙げられる。

例えば、結合剤としては、例えば、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（例：POVACOAT〔登録商標：以下同様〕）、ヒドロキシプロピルセルロース（低粘度グレード）、ゼラチン、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、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、コーンスターチ等が挙げらる。これらの結合剤のうち、高分子のものについては、可溶化剤としても使用することができる。

実施例

[0045] 次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。なお、解砕整粒機はコーミルQC-197S（パウレック社製）、打錠機はロータリー打錠機VEL5型（菊水製作所製）を使用した。

[0046] （A）錠剤の製造例

〔A-1：普通錠〕

実施例1

アセトアミノフェン未粉碎品455.0gと含水二酸化ケイ素（カープレックス〔登録商標：以下同様〕）2.5gを混合し、解砕整粒機（スクリーン径：1mm）で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラス〔登録商標：以下同様〕KG-1000）16.0gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC NBD-021）25.0gを加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約1重量%の水（約5g）を加えて混合した。これに、ステアリン酸マグネシウム1.5gを加え、打錠機（打錠圧10kN）で打錠し、硬度60Nの錠剤を得た。

〔錠剤中成分（配合量）〕		〔含量率（重量％）〕
アセトアミノフェン	（ 4 5 5 . 0 g ）	9 1 . 0 %
含水二酸化ケイ素	（ 2 . 5 g ）	0 . 5 %
結晶セルロース	（ 1 6 . 0 g ）	3 . 2 %
L－H P C	（ 2 5 . 0 g ）	5 . 0 %
水分調整		
ステアリン酸マグネシウム	（ 1 . 5 g ）	0 . 3 %
合計 5 0 0 . 0 g、水分 1 . 0 %		

〔0047〕 実施例 2

アセトアミノフェン未粉碎品 4 5 5 . 0 g と含水二酸化ケイ素（カープレックス〔登録商標：以下同様〕） 2 . 5 g を混合し、解砕整粒機（スクリーン径：1 m m）で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラス〔登録商標：以下同様〕 K G－1 0 0 0） 1 6 . 0 g とクロスポピドン（U l t r a－1 0） 2 5 . 0 g を加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約 1 重量％の水（約 5 g）を加えて混合した。これに、ステアリン酸マグネシウム 1 . 5 g を加え、打錠機（打錠圧 1 0 k N）で打錠し、硬度 5 0 N の錠剤を得た。

〔錠剤中成分（配合量）〕		〔含量率（重量％）〕
アセトアミノフェン	（ 4 5 5 . 0 g ）	9 1 . 0 %
含水二酸化ケイ素	（ 2 . 5 g ）	0 . 5 %
結晶セルロース	（ 1 6 . 0 g ）	3 . 2 %
クロスポピドン	（ 2 5 . 0 g ）	5 . 0 %
水分調整		
ステアリン酸マグネシウム	（ 1 . 5 g ）	0 . 3 %
合計 5 0 0 . 0 g、水分 1 . 0 %		

〔0048〕 実施例 3

アセトアミノフェン未粉碎品 3 0 0 . 0 g と含水二酸化ケイ素（カープレックス） 1 . 5 g とマクロゴール 6 0 0 0 粉末 1 . 5 g を解砕整粒機で解砕整

粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラスKG-1000）25.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース15.0gを加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約1.5重量%の水を加え水分調整した後に、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（POVACOAT）6.5gとD-マンニトール（パーテック〔登録商標：以下同様〕M）15.0gを加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム2.0gを加え、打錠機（打錠圧14kN）で打錠し、硬度65Nの錠剤を得た。

[錠剤中成分（配合量）]		[含量率(重量%)]
アセトアミノフェン	(300.0g)	82.2%
含水二酸化ケイ素	(1.5g)	0.4%
マクロゴール6000粉末	(1.5g)	0.4%
結晶セルロース	(23.5g)	6.4%
L-HPC	(15.0g)	4.1%
水分調整		
POVACOAT	(6.5g)	1.8%
D-マンニトール	(15.0g)	4.1%
ステアリン酸マグネシウム	(2.0g)	0.5%
合計	365.0g、水分 1.5%	

[0049] 実施例4

アセトアミノフェン未粉碎品300.0gと軽質無水ケイ酸（アエロジル〔登録商標：以下同様〕）1.5gを解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラスKG-1000）25.0gを加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約1.5重量%の水を加え水分調整した後に、D-マンニトール（パーテックM）15.0gを加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム2.0gを加え、打錠機（打錠圧14kN）で打錠し、硬度62Nの錠剤を得た。

〔錠剤中成分（配合量）〕		〔含量率(重量%)〕
アセトアミノフェン	(300.0 g)	87.3%
軽質無水ケイ酸	(1.5 g)	0.4%
結晶セルロース	(25.0 g)	7.3%
水分調整		
D-マンニトール	(15.0 g)	4.4%
ステアリン酸マグネシウム	(2.0 g)	0.6%
合計 343.5 g、水分 1.5%		

〔0050〕 実施例5

アセトアミノフェン未粉碎品300.0gと含水二酸化ケイ素（カープレックス）1.5gを解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラスKG-1000）25.0gを加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約1.5重量%の水を加え水分調整した後に、D-マンニトール（パーテックM）13.0gを加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム2.0gを加え、打錠機（打錠圧14kN）で打錠し、硬度69Nの錠剤を得た。

〔錠剤中成分（配合量）〕		〔含量率(重量%)〕
アセトアミノフェン	(300.0 g)	87.8%
含水二酸化ケイ素	(1.5 g)	0.4%
結晶セルロース	(25.0 g)	7.3%
水分調整		
D-マンニトール	(13.0 g)	3.8%
ステアリン酸マグネシウム	(2.0 g)	0.6%
合計 341.5 g、水分 1.5%		

〔0051〕 実施例6

アセトアミノフェン未粉碎品300.0gと含水二酸化ケイ素（カープレックス）1.5gとマクロゴール6000粉末1.5gを解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラスKG-1000）35

． 0 g を加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約 1 ． 5 重量%の水を加え水分調整した後に、トレハロース 30 ． 0 g を加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 2 ． 0 g を加え、打錠機（打錠圧 14 k N）で打錠し、硬度 75 N の錠剤を得た。

〔錠剤中成分（配合量）〕		〔含量率(重量%)〕
アセトアミノフェン	(300 ． 0 g)	81 ． 4 %
含水二酸化ケイ素	(1 ． 5 g)	0 ． 4 %
マクロゴール 6000 粉末	(1 ． 5 g)	0 ． 4 %
結晶セルロース	(35 ． 0 g)	9 ． 5 %
水分調整		
トレハロース	(28 ． 5 g)	7 ． 9 %
ステアリン酸マグネシウム	(2 ． 0 g)	0 ． 5 %
合計 368 ． 5 g、水分 1 ． 5 %		

[0052] 実施例 7

アセトアミノフェン未粉碎品 300 ． 0 g と含水二酸化ケイ素（カープレックス） 1 ． 5 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラス K G－1000） 35 ． 0 g を加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約 2 ． 0 重量%の水を加え水分調整した後に、D－マンニトール（マンニット P） 25 ． 0 g を加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 2 ． 0 g を加え、打錠機（打錠圧 14 k N）で打錠し、硬度 87 N の錠剤を得た。

〔錠剤中成分（配合量）〕		〔含量率(重量%)〕
アセトアミノフェン	(300 ． 0 g)	82 ． 5 %
含水二酸化ケイ素	(1 ． 5 g)	0 ． 4 %
結晶セルロース	(35 ． 0 g)	9 ． 6 %
水分調整		
D－マンニトール	(25 ． 0 g)	6 ． 9 %

ステアリン酸マグネシウム	(2 . 0 g)	0 . 6 %
合計	3 6 3 . 5 g	水分 = 2 . 0 %

[0053] 実施例 8

アセトアミノフェン未粉碎品 3 0 0 . 0 g と含水二酸化ケイ素（カープレックス） 1 . 6 g を解砕整粒機で砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラス K G - 1 0 0 0） 2 2 . 0 g と低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 5 . 0 g を加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約 1 . 5 重量%の水を加えて混合した。これに、ステアリン酸マグネシウム 2 . 0 g を加え、打錠機（打錠圧 1 4 k N）で打錠し、硬度 5 5 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分（配合量）]		[含量率(重量%)]
アセトアミノフェン	(3 0 0 . 0 g)	9 0 . 7 %
含水二酸化ケイ素	(1 . 6 g)	0 . 5 %
結晶セルロース	(2 2 . 0 g)	6 . 7 %
L - H P C	(5 . 0 g)	1 . 5 %
水分調整		
ステアリン酸マグネシウム	(2 . 0 g)	0 . 6 %
合計	3 3 0 . 6 g、	水分 = 1 . 5 %

[0054] 実施例 9

アセトアミノフェン未粉碎品 3 0 0 . 0 g と含水二酸化ケイ素（カープレックス） 1 . 6 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラス K G - 1 0 0 0） 2 2 . 0 g と低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 6 . 0 g を加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約 2 . 0 重量%の水を加え水分調整した後に、D - マンニトール（マンニット P） 2 5 . 0 g を加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 2 . 0 g を加え、打錠機（打錠圧 1 4 k N）で打錠し、硬度 5 0 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分（配合量）]	[含量率(重量%)]
--------------	------------

アセトアミノフェン	(300.0 g)	84.1%
カープレックス	(1.6 g)	0.4%
結晶セルロース	(22.0 g)	6.2%
L-HPC	(6.0 g)	1.7%
水分調整		
マンニトP	(25.0 g)	7.0%
ステアリン酸マグネシウム	(2.0 g)	0.6%
合計 356.6 g、水分=2.0%		

[0055] [A-2:徐放錠]

実施例10

アセトアミノフェン未粉碎品450.0gに含水二酸化ケイ素（カープレックス）5.0g、ヒプロメロース（メトロース 90SH1000000SR）15.0g、カルボキシビニルポリマー（カーボポール 971PNF）10.0g及び結晶セルロース（セオラスKG-1000）25.0gを加えて混合し、解砕整粒機（スクリーン径：2mm）で解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム2.5gを加え、解砕整粒・均一分散した後、打錠機（打錠圧10kN）で打錠し、硬度45の錠剤を得た。

[錠剤中成分（配合量）]

[含量率(重量%)]

アセトアミノフェン	(450.0 g)	88.7%
含水二酸化ケイ素	(5.0 g)	1.0%
ヒプロメロース	(15.0 g)	3.0%
カルボキシビニルポリマー	(10.0 g)	2.0%
結晶セルロース	(25.0 g)	4.9%
ステアリン酸マグネシウム	(2.5 g)	0.5%
合計 507.5 g		

[0056] 実施例11

アセトアミノフェン未粉碎品398.0gと軽質無水ケイ酸（アエロジル）2.0gを解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース

(セオラスKG-1000) 50.0 gを加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約1.8重量%の水を加え水分調整した後に、カルボキシビニルポリマー80.0 gを加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム2.5 gを加え、打錠機（打錠圧14 kN）で打錠し、硬度71 Nの錠剤を得た。

[錠剤中成分(配合量)]		[含量率(重量%)]
アセトアミノフェン	(398.0 g)	74.7%
アエロジル	(2.0 g)	0.4%
結晶セルロース	(50.0 g)	9.4%
水分調整		
カルボキシビニルポリマー	(80.0 g)	15.0%
ステアリン酸マグネシウム	(2.5 g)	0.5%
合計 532.5 g、水分=1.8%		

[0057] 実施例12

アセトアミノフェン未粉碎品300.0 gと含水二酸化ケイ素（カープレックス）1.5 gを解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、結晶セルロース（セオラスKG-1000）32.0 gを加えて混合した。これに、霧吹きを用いて、粉末全量に対して約1.8重量%の水を加え水分調整した後に、カルボキシビニルポリマー25.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース（SSL）7.0 g及びトレハロース15.0 gを加え解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム2.0 gを加え、打錠機（打錠圧14 kN）で打錠し、硬度89 Nの錠剤を得た。

[錠剤中成分(配合量)]		[含量率(重量%)]
アセトアミノフェン	(300.0 g)	78.4%
含水二酸化ケイ素	(1.5 g)	0.4%
結晶セルロース	(32.0 g)	8.4%
水分調整		
カルボキシビニルポリマー	(25.0 g)	6.5%

H P C	(7 . 0 g)	1 . 8 %
トレハロース	(1 5 . 0 g)	3 . 9 %
ステアリン酸マグネシウム	(2 . 0 g)	0 . 5 %
合計 3 8 2 . 5 g、 水分 = 1 . 8 %		

[0058] 実施例 1 3

アセトアミノフェン未粉碎品 3 0 0 . 0 g と軽質無水ケイ酸（アエロジル） 1 . 5 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、カルボキシビニルポリマー 5 5 . 0 g、結晶セルロース（セオラス K G - 1 0 0 0） 5 . 0 g 及びトレハロース 5 . 0 g を加えて、解砕整粒・均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 8 . 5 g を加え、打錠機（打錠圧 1 0 k N）で打錠し、硬度 4 3 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分（配合量）]		[含有率(重量%)]
アセトアミノフェン	(3 0 0 . 0 g)	8 0 . 0 %
軽質無水ケイ酸	(1 . 5 g)	0 . 4 %
カルボキシビニルポリマー	(5 5 . 0 g)	1 4 . 7 %
結晶セルロース	(5 . 0 g)	1 . 3 %
トレハロース	(5 . 0 g)	1 . 3 %
ステアリン酸マグネシウム	(8 . 5 g)	2 . 3 %
合計 3 7 5 . 0 g		

[0059] 実施例 1 4

アセトアミノフェン未粉碎品 3 0 0 . 0 g と軽質無水ケイ酸（アエロジル） 1 . 5 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、カルボキシビニルポリマー 5 0 . 0 g を加え解砕整粒・均一分散し、さらに結晶セルロース（セオラス K G - 1 0 0 0） 7 . 0 g 及びトレハロース 8 . 0 g を加えて均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 8 . 5 g を加え、打錠機（打

錠圧 10 kN) で打錠し、硬度 46 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分 (配合量)]		[含有率 (重量%)]
アセトアミノフェン	(300.0 g)	80.0%
軽質無水ケイ酸	(1.5 g)	0.4%
カルボキシビニルポリマー	(50.0 g)	13.3%
結晶セルロース	(7.0 g)	1.9%
トレハロース	(8.0 g)	2.1%
ステアリン酸マグネシウム	(8.5 g)	2.3%
合計	375.0 g	

[0060] 実施例 1.5

アセトアミノフェン未粉碎品 300.0 g と含水二酸化ケイ素 (カープレックス) 1.5 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、カルボキシビニルポリマー 45.0 g を加え解砕整粒・均一分散し、さらに結晶セルロース (セオラス KG-1000) 17.0 g を加えて均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 8.5 g を加え、打錠機 (打錠圧 10 kN) で打錠し、硬度 47 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分 (配合量)]		[含有率 (重量%)]
アセトアミノフェン	(300.0 g)	80.6%
含水二酸化ケイ素	(1.5 g)	0.4%
カルボキシビニルポリマー	(45.0 g)	12.1%
結晶セルロース	(17.0 g)	4.6%
ステアリン酸マグネシウム	(8.5 g)	2.3%
合計	372.0 g	

[0061] 実施例 1.6

アセトアミノフェン未粉碎品 300.0 g と含水二酸化ケイ素 (カープレックス) 1.5 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、カルボキ

シビニルポリマー 40.0 g を加え解砕整粒・均一分散し、さらにヒドロキシプロピルセルロース (SSL) 15.0 g 及びトレハロース 10.0 g を加えて均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 8.5 g を加え、打錠機 (打錠圧 10 kN) で打錠し、硬度 49 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分 (配合量)]		[含有率 (重量%)]
アセトアミノフェン	(300.0 g)	80.0%
含水二酸化ケイ素	(1.5 g)	0.4%
カルボキシビニルポリマー	(40.0 g)	10.7%
HPC (SSL)	(15.0 g)	4.0%
トレハロース	(10.0 g)	2.7%
ステアリン酸マグネシウム	(8.5 g)	2.3%
合計	375.0 g	

[0062] 実施例 17

アセトアミノフェン未粉碎品 300.0 g と含水二酸化ケイ素 (カープレックス) 1.5 g を解砕整粒機で解砕整粒・均一分散した粉末に、カルボキシビニルポリマー 35.0 g を加え解砕整粒・均一分散し、さらに結晶セルロース (セオラス KG-1000) 15.0 g とD-マンニトール 15.0 g を加えて均一分散した。これにステアリン酸マグネシウム 8.5 g を加え、打錠機 (打錠圧 10 kN) で打錠し、硬度 46 N の錠剤を得た。

[錠剤中成分 (配合量)]		[含有率 (重量%)]
アセトアミノフェン	(300.0 g)	80.0%
含水二酸化ケイ素	(1.5 g)	0.4%
カルボキシビニルポリマー	(35.0 g)	9.3%
結晶セルロース	(15.0 g)	4.0%
D-マンニトール	(15.0 g)	4.0%
ステアリン酸マグネシウム	(8.5 g)	2.3%

合計 375.0g

[0063] (B) プレミックス原薬の製造例

実施例 18

アセトアミノフェン末粉碎品398.0gと軽質無水ケイ酸（アエロジル）2.0gを加えた後、解砕整粒機（スクリーン径：3.9mm）で解砕整粒・均一分散させた粉末をプレミックス原薬として得た。粉末の流動性の評価指数として、得られたプレミックス原薬を漏斗等から落下させ、堆積した円錐の斜面と水平面のなす角度を安息角として測定した結果、得られたプレミックス原薬の安息角は38度であった。この安息角は流動性が良いほど小さく、逆に、流動性が悪いほど大きくなる。粉末の装置内面への付着も大幅に低減でき、回収率は97%であった。

[プレミックス原薬中成分（配合量）]		[含有率（重量%）]
アセトアミノフェン	(398.0g)	99.5%
軽質無水ケイ酸	(2.0g)	0.5%

[0064] 実施例 19

アセトアミノフェン末粉碎品398.0gと含水二酸化ケイ素（カープレックス）2.0gとマクロゴール6000粉末2.0gを加えた後、解砕整粒機（スクリーン径：1.99mm）で解砕整粒・均一分散させた粉末をプレミックス原薬として得た。実施例18と同様に得られたプレミックス原薬の安息角を測定した結果、36度であった。また、粉末の装置内面への付着も大幅に低減でき、回収率は98%であった。

[プレミックス原薬中成分（配合量）]		[含有率（重量%）]
アセトアミノフェン	(398.0g)	99.0%
含水二酸化ケイ素	(2.0g)	0.5%
マクロゴール6000粉末	(2.0g)	0.5%

[0065] [比較例]

比較例 1

アセトアミノフェン粉砕品 300.0 g のみをロータップ式粒度分布測定器に投入し測定しようとしたが、振動に起因する静電気帯電のためにスクリーンが直ぐに目詰まりを生じて、測定できなかった。

[0066] 比較例 2

アセトアミノフェン粉砕品 300.0 g に、結晶セルロース（セオラス K G-1000）15.0 g を加え、回転ドラム式混合器で均一分散させた混合粉末を得た。実施例 18 と同様に得られたプレミックス原薬の安息角を測定した結果、45 度であった。また、粉末の装置内面への付着も多く、この付着を回収する作業中の微粉末の飛散も多く、回収率は 95 % で、毎回の回収作業は困難であった。

[混合粉末中成分（配合量）]		[含有率（重量%）]
アセトアミノフェン粉砕品	（300.0 g）	95.2 %
結晶セルロース	（15.0 g）	4.8 %

[0067] 比較例 3

アセトアミノフェン粉砕品 300.0 g と軽質無水ケイ酸（アエロジル）1.5 g を均一分散した粉末に、結晶セルロース（UF702：旭化成ケミカルズ）65.0 g とステアリン酸マグネシウム 8.5 g を加え、打錠機（打錠圧 10 kN と 12 kN）で打錠したが、錠剤硬度は低く（12 N）、キャッピングも生じたため、評価困難で包装も不可能であった。

[錠剤中成分（配合量）]		[含有率(重量%)]
アセトアミノフェン	（300.0 g）	80.0 %
軽質無水ケイ酸	（1.5 g）	0.4 %
結晶セルロース	（65.0 g）	17.3 %
ステリン酸マグネシウム	（8.5 g）	2.3 %
合計 375.0 g		

[0068] 試験例 1：アセトアミノフェンの粒度分布の測定

アセトアミノフェンの未粉砕品（ロット A～D）及び粉砕品（ロット P）

について、レーザー回折法による粒子測定法（乾式測定）を用いて、粒度分布の測定を行った。なお、装置は乾式自動分散ユニットマイクロトレイ（マスターサイザー２０００、マルバーン社製）を用い、分散圧縮空気圧は２Ｂa r、粒度分布解析は体積換算法で行った。結果の一例を表１に示した。なお、ロットＥ、Ｆ、Ｑ及びＲの結果は、本試験とは異なる測定条件で異なる測定装置を用いて実施した他社データである。表１の結果に示される通り、粒度分布の測定においては、測定条件や測定装置に依存して、差が生じることがある。

[0069] [表1]

アセトアミノフェン原薬		D 1 0 (μ m)	D 9 0 (μ m)
未粉砕品	ロットA	2 0	3 2 0
	ロットB	3 0	5 5 1
	ロットC	2 6	4 1 9
	ロットD	2 0	4 6 4
	ロットE	9 3	5 5 9
	ロットF	2 2 0	6 6 3
粉砕品	ロットP	3 . 7	1 6 6
	ロットQ	5 . 8	1 0 4
	ロットR	9 . 7	1 9 2

[0070] 試験例２：溶出試験

上記実施例１にて製造されたアセトアミノフェン錠（アセトアミノフェン含量３００m g／錠）について、日本薬局方（以下「日局」と略す）・一般試験法・溶出試験法の第２法（パドル法）に準ずる方法で溶出試験を行った。尚、試験液には日局一般試験法・崩壊試験法の水を用いた。

[0071] 液温３７±０．５℃に保った試験液９００m Lに試験用錠剤１個を取り、毎分５０回転で溶出試験を開始した後、規定時間毎に溶出液１０m Lを採取し、孔径０．４５ μ mのメンブランフィルターでろ過して試料溶液とした。試料溶液１０ μ Lにつき、高速液体クロマトグラフィー（H P L C）にてア

セトアミノフェンの溶出量を測定した。HPLCは、フォトダイオードアレイ検出器（測定波長：287 nm）、カラム〔ODS（長さ約15 cm×内径約4.6 mm）〕、カラム温度〔約35℃〕、移動相〔pH 6.8リン酸塩緩衝液／アセトニトリル（7：3）〕、流量〔1.0 mL/分〕、という条件にて実施した。本溶出試験の溶出後30分迄の結果の一例を図1のグラフに示した。

- [0072] 図1のグラフに示されるとおり、本発明製造方法による製剤は、優れた溶出挙動を示し、日本薬局方外医薬品規格第3部記載の公的溶出試験規格である15分で80%以上の溶出率という規格に合致する87.6%を示した。

産業上の利用可能性

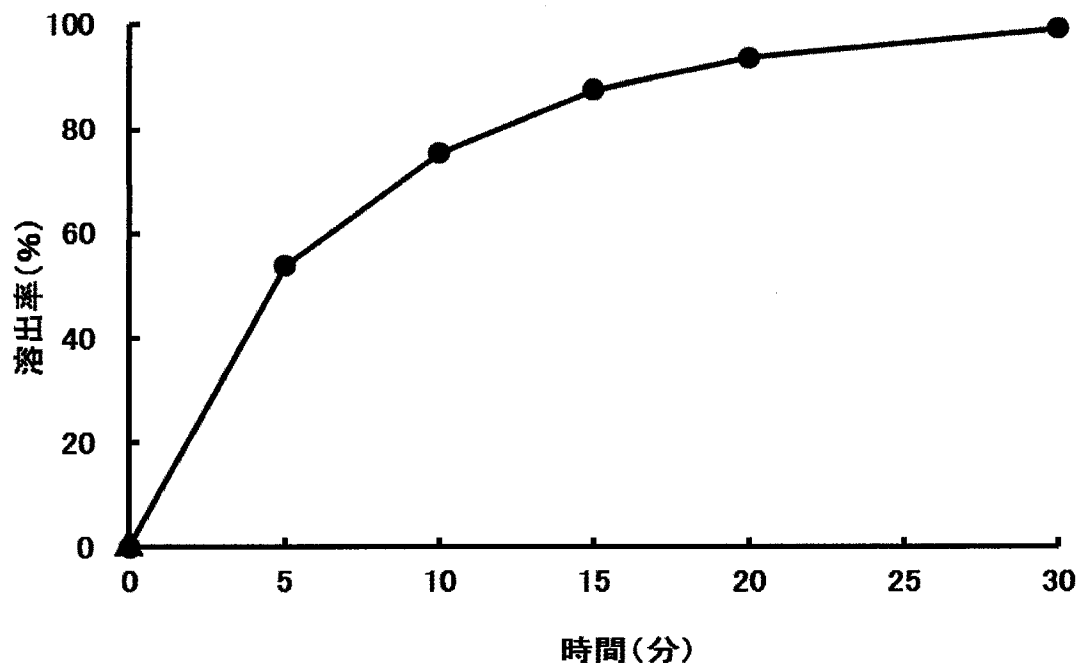
- [0073] 本発明の製造方法によれば、アセトアミノフェンの流動性を改善して、製剤化のための添加剤を最小限に抑えることができる。これにより、小型化されて服用性が向上したアセトアミノフェンの錠剤や、従来の製剤よりも1日の服用回数が減じられたアセトアミノフェン徐放錠等のQOLやコンプライアンスが改善された製剤を最も簡単である乾式直打法により製造できるため、製造時間の短縮により製造効率が上がり、また製造コストも削減できることから、非常に有用で実用的である。

請求の範囲

- [請求項1] d10が5～300 μ m、かつ、d90が200～900 μ mである粒度分布を有するアセトアミノフェンを用いた製剤の製造方法。
- [請求項2] アセトアミノフェンの粒度分布が、d10が10～200 μ m、かつ、d90が250～800 μ mである請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] a) アセトアミノフェンに分散剤、及び、所望により、可溶化剤を配合する工程、b) 分散剤及び滑沢剤以外の添加剤を配合する工程、及び、c) 滑沢剤を配合する工程、を含む工程からなり、製剤が乾式直接打錠法により得られる錠剤である請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項4] 上記a)～c)の少なくともいずれかの工程の後に1回、解砕整粒してアセトアミノフェン粒子の表面に添加剤を分散・付着させる工程を有する請求項3に記載の製造方法。
- [請求項5] 分散剤が含水二酸化ケイ素又は軽質無水ケイ酸である請求項3又は4に記載の製造方法。
- [請求項6] 可溶化剤がマクロゴール又はラウリル硫酸ナトリウムである請求項3～5のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項7] 上記b)工程の添加剤に結晶セルロースが含まれる請求項3～6のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項8] 上記b)工程が、b-1)不溶性添加剤を配合した後、水を添加する工程、及び、必要に応じて、b-2)水溶性添加剤を配合する工程を含む請求項3～7のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項9] 水の添加割合が、製剤100重量%に対して0.5～2.5重量%である請求項8に記載の製造方法。
- [請求項10] 不溶性添加剤として、少なくとも結晶セルロースが含まれる請求項8又は9に記載の製造方法。
- [請求項11] 不溶性添加剤として、さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はクロスポピドンが含まれる請求項10に記載の製造方法。

- [請求項12] 少なくとも1回、上記a)工程の後に解砕整粒をする請求項8～11のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項13] 上記b)工程の添加剤に徐放性基剤が含まれる請求項3～12のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項14] 徐放性基剤がヒプロメロース、カルボキシビニルポリマー及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれる1又は2種以上である請求項13に記載の製造方法。
- [請求項15] 少なくとも1回、上記b)工程の後に解砕整粒をする請求項13又は14に記載の製造方法。
- [請求項16] 製剤がプレミックス原薬である請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項17] 分散剤として、含水二酸化ケイ素又は軽質無水ケイ酸が含まれる請求項16に記載の製造方法。
- [請求項18] さらに、可溶化剤として、マクロゴール又はラウリル硫酸ナトリウムが含まれる請求項17に記載の製造方法。
- [請求項19] 請求項1～18のいずれか一項に記載の製造方法により製造された製剤。
- [請求項20] 医薬である請求項19に記載の製剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/017603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/167(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/30(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i

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)

A61K31/167, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/30, A61K47/32, A61K47/38, A61P29/00

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	JP 2003-509368 A (Rhodia Inc.), 11 March 2003 (11.03.2003),	1-3, 5, 16, 17, 19, 20
Y	claims; examples & US 2001/0044472 A1	6-11, 13, 14, 18
A	claims; examples & WO 2001/019363 A1 & EP 1231911 A1 & AU 1251301 A & CN 1374862 A	4, 12, 15
Y	Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2007, 1st print, Yakuji Nippo Ltd., 25 July 2007 (25.07.2007), pages 65, 67, 68, 93, 100, 101, 181, 281, 282, 318	6-11, 13, 14, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 May 2017 (30.05.17)

Date of mailing of the international search report
06 June 2017 (06.06.17)

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/JP2017/017603

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 2012-144520 A (Lion Corp.), 02 August 2012 (02.08.2012), referential examples & KR 10-2012-0073111 A referential examples	1-20
A	JP 61-145111 A (Lion Corp.), 02 July 1986 (02.07.1986), (Family: none)	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/167(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/30(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/167, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/30, A61K47/32, A61K47/38, A61P29/00

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 7 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)
CAplus/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	JP 2003-509368 A (ローディア・インコーポレイテッド) 2003.03.11, 特許請求の範囲、実施例 & US 2001/0044472 A1 (特許請求の範囲、実施例) & WO 2001/019363 A1 & EP 1231911 A1 & AU 1251301 A & CN 1374862 A	1-3, 5, 16, 17, 19, 20
Y		6-11, 13, 14, 18
A		4, 12, 15
Y	医薬品添加物事典 2007 第1刷, 株式会社 薬事日報社, 2007.07.25, p65, 67, 68, 93, 100, 101, 181, 281, 282, 318	6-11, 13, 14, 18

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「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」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
「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

の日の後に公表された文献

「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
「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文献

国際調査を完了した日

3 0 . 0 5 . 2 0 1 7

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 6 . 2 0 1 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

渡部 正博

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

5 8 0 1

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 2012-144520 A (ライオン株式会社) 2012.08.02, 参考例 & KR 10-2012-0073111 A (参考例)	1-20
A	JP 61-145111 A (ライオン株式会社) 1986.07.02, (ファミリーなし)	1-20