

(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
2020年5月22日(22.05.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/101016 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 1/10 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 33/08* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

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.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/044876

(22) 国際出願日: 2019年11月15日(15.11.2019)

(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 2018-215180 2018年11月16日(16.11.2018) JP

(71) 出願人: 協和化学工業株式会社
(**KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.**)
[JP/JP]; 〒7610113 香川県高松市屋島西町
305番地 Kagawa (JP).

(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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(72) 発明者: 服部 篤之 (**HATTORI, Atsushi**);
〒7610705 香川県木田郡三木町井上28
76-2 協和化学工業株式会社医薬
製剤事業所内 Kagawa (JP).

(74) 代理人: 田中 康子 (**TANAKA, Yasuko**);
〒1500001 東京都渋谷区神宮前6丁目23
番6号 石川ビル5F 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, JO, 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,

(54) Title: LAXATIVE TABLET

(54) 発明の名称: 緩下用錠剤

(57) Abstract: Provided is a laxative tablet which includes magnesium oxide as a main constituent, wherein (1) the particle size by volume of 50% (D50) of particles which emerge when the tablet is suspended in water is 70 μ m or less as determined by laser diffractometry, (2) the particle size by volume of 90% (D90) of the particles which emerge when the tablet is suspended in water is 130 μ m or less as determined by laser diffractometry, and (3) the dissolution time of the tablet when the tablet is suspended in water according to the Japanese Pharmacopoeia - general testing methods - dissolution testing methods is 10 seconds or less.

(57) 要約: 酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤であって、(1) 該錠剤を水に懸濁した際に生じる粒子が、レーザー回折法により体積基準50%粒子径(D50)70 μ m以下であり、(2) 該錠剤を水に懸濁した際に生じる粒子が、レーザー回折法により体積基準90%粒子径(D90)130 μ m以下であり、かつ(3) 該錠剤は、日本薬局方一般試験法崩壊試験法における水懸濁時の崩壊時間が10秒以下である、錠剤。



WO 2020/101016 A1

明 細 書

発明の名称： 緩下用錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤に関する。さらに詳しくは、錠剤を水に懸濁させた際の粒子径が微細であり、かつ短時間で崩壊する緩下用錠剤及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、酸化マグネシウムを主成分とする錠剤は、制酸乃至緩下用の錠剤として知られ、現在幅広く用いられている。この酸化マグネシウムを含有する錠剤は、酸化マグネシウムに結合剤や崩壊剤等の添加剤を配合し、打錠して製造される。

[0003] 本出願人は、酸化マグネシウムの含有量が高く、崩壊時間が短く、かつ打錠障害、黒ずみ、打錠斑が実質的に存在しない制酸・緩下用錠剤を提案した（特許文献1）。特許文献1記載の錠剤は、特定の粒子径を有する酸化マグネシウムの含有割合が88～97重量%であり、結合剤として結晶セルロースやデンプンを1～10重量%、崩壊剤としてクロスカロメロースナトリウムやカルボキシスターチナトリウムを1～3.5重量%含有することを特徴としている。

[0004] また本出願人は、酸化マグネシウムの含有率が高く、崩壊時間が短く、その短い崩壊時間の特性が長時間持続し、かつ摩損や端欠けの少ない制酸・緩下用錠剤を提案した（特許文献2）。特許文献2記載の錠剤は、崩壊剤として2種類の化合物を特定割合で含有し、特定形状であることを特徴としている。

[0005] 嚥下障害患者に薬剤を投与する場合、経管投与が選択されることがある。経管投与時に使用される薬剤が錠剤であれば、それを粉砕する必要があるが、この粉砕調剤は、粉砕後に製剤の物理化学的安定性、薬効等への影響が指摘されており、その他にも調剤業務の煩雑化など、課題が多かった。そこで

、錠剤を粉砕することなく、水に崩壊・懸濁させ、その分散液を経管栄養チューブにより投与する方法が提案された。

[0006] 本出願人は、経管栄養チューブによる投与に適した、酸化マグネシウムを含有する水分散液及びそのための錠剤を提案した（特許文献3）。特許文献3記載の錠剤は、特定の粒子径を有する酸化マグネシウム、特定の結合剤及び崩壊剤を一定の割合で含有することを特徴としている。該錠剤は水中で速やかに崩壊し、得られた水分散液は経管栄養チューブ内で閉塞を起こすことなく、スムーズに投与できるとされている。また、経管栄養チューブの太さは一般的に1.0～6.0mmであるが、成人では2.7～4.0mm程度のものがよく使用されると記載されている。

[0007] 経管投与を行う場合、通常成人向けでは8Fr（外径2.7mm）の経管栄養チューブが使用されるが、小児向けにおいては、体重に応じてさらに細い3Fr（外径1.0mm）や4Fr（外径1.3mm）の経管栄養チューブが使用されている（非特許文献1及び非特許文献2）。そこで、3Frの経管栄養チューブ内で粒子が閉塞を起こすことなくスムーズに投与できる、酸化マグネシウムを含有する水分散液及びそのための錠剤が求められてきた。しかし、従来処方で製造した酸化マグネシウム錠剤の水懸濁液では、3Frの経管栄養チューブをスムーズに通過させることは困難であった。

[0008] さらに、酸化マグネシウム錠剤を経口投与する場合についても、患者の服薬に対する負担を減らすため、錠剤が口腔内で素早く崩壊することが求められていた。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開2003-146889号

特許文献2：WO2011-030659号

特許文献3：特開2006-022060号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：神戸大学医学部小児科編、「新版 未熟児新生児の管理」、日

本小児医事出版社、2000年9月、p 133

非特許文献2：末丸克矢、外6名、「小児用経鼻チューブの薬剤通過性」、医療薬学、日本医療薬学会、2003年6月、第29巻、第3号、p 337-340

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 本発明の1つ目の課題は、錠剤を水に懸濁させた際に生じる粒子の粒子径が微細となり、かつ短時間で崩壊する緩下用錠剤を提供することである。2つ目の課題は、錠剤を水に懸濁させた際に生じる粒子が3Frの経管栄養チューブをスムーズに通過し、小児の経管投与に用いることができる緩下用錠剤を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、鋭意研究の結果、特定の崩壊剤の種類、配合割合及び製造方法を用いることにより、錠剤を水に懸濁させた際に生じる粒子の粒子径が微細となり、かつ短時間で崩壊する緩下用錠剤を作製できることを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0013] すなわち本発明では、以下の実施態様を提供する：

- (1) 酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤であって、
 - (i) 該錠剤を水に懸濁した際に生じる粒子が、レーザー回折法により体積基準50%粒子径(D50)70 μ m以下であり、
 - (ii) 該錠剤を水に懸濁した際に生じる粒子が、レーザー回折法により体積基準90%粒子径(D90)130 μ m以下であり、かつ
 - (iii) 該錠剤は、日本薬局方一般試験法崩壊試験法における水懸濁時の崩壊時間が10秒以下である、錠剤。

- [0014] さらに本発明の緩下用錠剤は、下記様態であることが好ましい。

- (2) 崩壊剤1及び崩壊剤2を含む錠剤であって、崩壊剤1として、クロスカルメロースナトリウム0.5～3.5重量%、及び崩壊剤2として、不溶性ポリビニルピロリドン0.5～3.5重量%を含み、クロスカルメロー

スナトリウムと不溶性ポリビニルピロリドンの重量比が0.1～5：1である緩下用錠剤。

(3) 崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンは、レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が15 μ m以下である緩下用錠剤。

(4) 錠剤が、酸化マグネシウムを80～96重量%含有する緩下用錠剤。

(5) 酸化マグネシウムを一錠あたり50～250mg含む緩下用錠剤。

(6) 小児用である緩下用錠剤。

(7) 小児の経管投与に用いる緩下用錠剤。

(8) (A1) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5～10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

(A2) 次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤、及び所望により甘味剤を配合する工程、及び

(A3) 得られた顆粒を打錠する工程、により得られる酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤。

(9) (B1) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5～10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

(B2) 次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤、及び所望により甘味剤を配合する工程、及び

(B3) 得られた顆粒を打錠する工程、により得られる酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤。

[0015] また、本発明によれば、本発明の緩下用錠剤は、以下の（Ａ）及び（Ｂ）の製造方法により調製できる。

製造方法（Ａ）

（Ａ１）レーザー回折法により測定した体積基準５０％粒子径（ D_{50} ）が０．５～１０ μm の酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、崩壊剤１としてのクロスカロメロースナトリウム、及び崩壊剤２としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

（Ａ２）次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤、及び所望により甘味剤を配合する工程、及び

（Ａ３）得られた顆粒を打錠する工程
を含む酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤の製造方法。

[0016] 製造方法（Ｂ）

（Ｂ１）レーザー回折法により測定した体積基準５０％粒子径（ D_{50} ）が０．５～１０ μm の酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、及び崩壊剤２としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

（Ｂ２）次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、崩壊剤１としてのクロスカロメロースナトリウム、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤、及び所望により甘味剤を配合する工程、及び

（Ｂ３）得られた顆粒を打錠する工程
を含む酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤の製造方法。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、錠剤を水に懸濁させた際に生じる粒子の粒子径が微細となり、かつ短時間で崩壊する緩下用錠剤が提供される。患者、特に小児に対し経管投与を行う際、該錠剤を水に崩壊・懸濁させ、従来よりも細い経管栄養チューブを閉塞させることなく、スムーズに投与を行うことが可能となる。また、該錠剤は口腔内での崩壊時間が短く、患者の服用に対する負担を減

らすことができる。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明について具体的に説明する。

[0019] <緩下用錠剤>

(酸化マグネシウム)

本発明の緩下用錠剤中に含まれる酸化マグネシウムは、レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ m、好ましくは1~7 μ mである。該錠剤中の酸化マグネシウムの含有量は80~96重量%、好ましくは82~94重量%である(よって、酸化マグネシウムが主成分となる)。該錠剤一錠あたりに含まれる酸化マグネシウムは50~250mgであり、好ましくは70~230mg、より好ましくは90~210mgである。このような酸化マグネシウムとしては、例えば酸化マグネシウムT(協和化学工業製)が使用可能である。

[0020] (崩壊剤)

本発明の緩下用錠剤は、崩壊剤1としてクロスカルメロースナトリウム、崩壊剤2として不溶性ポリビニルピロリドンを含む。該錠剤中のクロスカルメロースナトリウムの含有量は0.5~3.5重量%、好ましくは1~3重量%である。該錠剤中の不溶性ポリビニルピロリドンの含有量は0.5~3.5重量%、好ましくは1~3重量%である。該錠剤中の崩壊剤1と崩壊剤2の重量比は0.1~5:1であり、好ましくは0.3~4:1である。不溶性ポリビニルピロリドンは、レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が15 μ m以下であり、好ましくは10 μ m以下である。体積基準50%粒子径(D50)が15 μ m以下の不溶性ポリビニルピロリドンとしては、例えばKollidon CL-M(BASF製)が使用可能である。

[0021] (結合剤)

本発明の緩下用錠剤は、結合剤を含む。結合剤としては例えば、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び低置換度ヒドロキ

シプロピルセルロース等が挙げられる。好ましくは結晶セルロースが用いられる。該錠剤中の結合剤の含有量は3～15重量%、好ましくは5～13重量%である。

[0022] (滑沢剤)

本発明の緩下用錠剤は、滑沢剤を含有する。滑沢剤としては、例えばステアリン酸及びその塩（Na、Mg、Ca塩）等が挙げられる。好ましくは、ステアリン酸カルシウムが用いられる。該錠剤中の滑沢剤の含有量は0.5～2重量%、好ましくは0.7～1.5重量%である。

[0023] (甘味剤)

本発明の緩下用錠剤は、甘味剤を含有する。甘味剤としては、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、スクラロース等が挙げられる。好ましくは、アスパルテーム及びアセスルファムカリウムからなる群から選ばれる1種以上が用いられる。該錠剤中の甘味剤の含有量は0.1～1重量%、好ましくは0.2～0.5重量%である。

[0024] (錠剤の大きさ及び重量)

本発明の緩下用錠剤の直径は5～12mm、好ましくは5～10mm、より好ましくは5～8mmが適当である。また厚みは2～6mm、好ましくは2～5mm、より好ましくは2.5～4.5mmが適当である。さらに一錠当たりの重量は50～300mg、好ましくは70～280mg、より好ましくは90～250mgである。錠剤の大きさ及び重量を上記の範囲にすることで、小児にとって飲みやすい錠剤とすることができる。

[0025] (錠剤の崩壊性)

本発明の緩下用錠剤は、日本薬局方一般試験法崩壊試験法における水懸濁時の崩壊時間が10秒以下であり、好ましくは9秒以下、より好ましくは8秒以下である。崩壊時間が短くなることで、患者の服用に対する負担を減らすことができる。

[0026] (錠剤の水懸濁後粒子径)

本発明の緩下用錠剤を水に懸濁させ、生じた懸濁粒子をレーザー回折法に

より測定した場合、体積基準50%粒子径(D50)は70 μ m以下であり、好ましくは65 μ m以下である。また、同測定法で測定した体積基準90%粒子径(D90)は130 μ m以下であり、好ましくは120 μ m以下である。

[0027] (体積基準50%粒子径)

体積基準50%粒子径とは、ある粒子径以下の体積割合を示した累積分布における、50vol%のときの粒子径である。

[0028] (投与方法及び投与量)

本発明の錠剤は、緩下用のために、経口投与または水に崩壊・懸濁させた状態で経管投与される。その投与量は目的あるいは病状によって左右される。標準的には成人1人当たり1日2gが例示され、小児の場合は年齢や体重に応じて投与される。

[0029] <緩下用錠剤の製造方法>

本発明の緩下用錠剤は、以下の製造方法(A)または(B)で製造することができる。すなわち、これらの製法を採用することにより、所定の粒子径(D50及びD90)及び所定の崩壊時間を有する錠剤を得ることができる。

[0030] 製造方法(A)

(A1) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を製作する工程、

(A2) 次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、結合剤としての結晶セルロース、及び滑沢剤を配合する工程、及び

(A3) 得られた顆粒を打錠する工程
を含む酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤の製造方法。

[0031] 製造方法(B)

(B1) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

(B2) 次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤を配合する工程、及び

(B3) 得られた顆粒を打錠する工程
を含む酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤の製造方法。

[0032] 上記製造方法は、一旦顆粒物を作製し、得られた顆粒物を打錠化すること、および、崩壊剤1及び崩壊剤2を必須成分とすることを特徴としている。製造方法(A)において、崩壊剤1及び崩壊剤2は顆粒物の作製時に配合される。製造方法(B)において、崩壊剤2は顆粒物の作製時に配合され、崩壊剤1は顆粒物とした後に配合される。結晶性セルロースは、顆粒物の作製時と、顆粒物とした後の2度配合される。それぞれのタイミングで同じ結晶セルロースを配合してもよいし、別の結晶セルロースを配合してもよい。

[0033] 上記製造方法(A)及び(B)のいずれを用いても本発明の緩下用錠剤を製造することができるが、得られた錠剤の崩壊時間がより短くなることから、製造方法(A)を用いることがより好ましい。

[0034] 尚、製造方法(A)を用いることにより、以下の構成を有する本発明の錠剤を調製することができる。

下記の(1A)と(2A)とを含む製錠顆粒の打錠製剤である、錠剤；

(1A) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンよりなる乾式造粒顆粒、

(2A) 前記乾式造粒顆粒と混合された状態で存在する、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤。

[0035] 又、製造方法（Ｂ）を用いることにより、以下の構成を有する本発明の錠剤を調製することができる。

下記の（１Ｂ）と（２Ｂ）とを含む製錠顆粒の打錠製剤である、錠剤；

（１Ｂ）レーザー回折法により測定した体積基準５０％粒子径（ D_{50} ）が０．５～１０ μm の酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、及び崩壊剤２としての不溶性ポリビニルピロリドンよりなる乾式造粒顆粒、

（２Ｂ）前記乾式造粒顆粒と混合された状態で存在する、崩壊剤１としてのクロスカロメロースナトリウム、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤。

[0036] ここで、製錠顆粒とは、打錠に用いるための打錠前の顆粒を意味する。

[0037] 尚、製造方法（Ａ）で得られる錠剤は、（１Ａ）で調製された顆粒を核（内部添加剤という）として、その周辺に（２Ａ）の結合剤が存在する（外部添加剤という）ような錠剤となり、同様に、製造方法（Ｂ）で得られる錠剤は、（１Ｂ）で調製された顆粒を核（内部添加剤という）として、その周辺に（２Ｂ）の崩壊剤及び結合剤が存在する（外部添加剤という）ような錠剤となる。

実施例

[0038] 以下実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。実施例および比較例において、各物性は以下の方法で測定した。

[0039] （ａ）崩壊時間

第十七局改正日局試験法、一般試験法・崩壊試験法に準拠し、緩下用錠剤の崩壊時間を測定した。試験液は水を用いた。

[0040] （ｂ）体積基準５０％粒子径（ D_{50} ）（酸化マグネシウム）

ビーカーに酸化マグネシウム０．７ｇ及び０．２％ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液７０ｍＬを加え、超音波ホモジナイザー（日本精機製、ＵＳ－３００）を用いて分散処理（３分）を行った。レーザー回折散乱式粒度分布測定装置（日機装製、マイクロトラック）を用い、酸化マグネシウムの体積

基準50%粒子径(D50)を測定した。

[0041] (c) 水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)(緩下用錠剤)

ビーカーに錠剤10錠及びイオン交換水40mLを加え、10秒静置後に、生じた沈殿を、ガラス棒を用いて攪拌して懸濁液とした。レーザー回折散乱式粒度分布測定装置(セイシン企業製、LMS-2000e)により、緩下用錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)を測定した。

[0042] (d) チューブ通過性試験

カテーテル用シリンジ(ニプロ製、経腸栄養注入セットシリンジDS20mLカテーテルイエロー)の押子を抜き取り、外筒内に錠剤を6錠入れ、押子を戻し、55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、懸濁液を得た。該カテーテル用シリンジと太さ3Fr、長さ40cmの経管栄養チューブ(アトムメディカル製、アトム栄養カテーテルT)とを連結し、該懸濁液及び洗浄用のイオン交換水20mLを注入し、チューブ通過性を確認した。試験は3回行い、それぞれ、チューブが閉塞しなかった場合は○、閉塞した場合は×で評価した。

[0043] (実施例1)

表1の処方に従い、下記の製造法にて緩下用錠剤を製造した。なお、表1～6中、「内部添加剤」は顆粒物の作製時に使用した試剤を意味し、「外部添加剤」は一旦得られた顆粒物に更に配合した試剤を意味する。表1～6において、mgの表示は、酸化マグネシウムを100.0mgとしたときの各成分の相対量を示す。

[0044] 体積基準50%粒子径(D50)が6.5 μ mの酸化マグネシウム:1500g、結晶セルロース:168g、クロスカルメロースナトリウム:58.5g、レーザー回折法による体積基準50%粒子径(D50)が5.4 μ mの不溶性ポリビニルピロリドン1:12gを混合後、ロール成形型乾式造

粒機にてロール圧力5 MPaで造粒した。造粒物をオシレーター式粉碎機にて粉碎し、顆粒物を作製した。得られた顆粒物1540.7 gに対してステアリン酸カルシウム：16 g、結晶セルロース：34.6 g、アスパルテーム：1.3 g 及びアセスルファムカリウム：2.7 gを加え、コンテナ型混合機にて混合し、製錠顆粒とした。得られた製錠顆粒を直径6 mm、8 R杵を2本装着したロータリー型打錠機にて、打錠圧4.5 kNで製錠し、1錠当たり重量120 mg、直径6 mm、厚み3.4 mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表7に示す。

[0045] (実施例2)

表1の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を52.5 g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を18 gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120 mg、直径6 mm、厚み3.4 mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表7に示す。

[0046] (実施例3)

表1の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を43.5 g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を27 gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120 mg、直径6 mm、厚み3.4 mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表7に示す。

[0047] (実施例4)

表2の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカ

ルメロースナトリウムの添加量を35.25g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を35.25gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径（D50）、体積基準90%粒子径（D90）、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表8に示す。

[0048]（実施例5）

表2の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を27g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を43.5gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径（D50）、体積基準90%粒子径（D90）、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表8に示す。

[0049]（実施例6）

表2の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を18g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を52.5gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径（D50）、体積基準90%粒子径（D90）、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表8に示す。

[0050]（実施例7）

表3の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を12g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を58.5gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径（D50）

、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表9に示す。

[0051] (実施例8)

表3の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。体積基準50%粒子径(D50)が6.5 μ mの酸化マグネシウム:1500g、結晶セルロース:168g及びレーザー回折法による体積基準50%粒子径(D50)が5.4 μ mの不溶性ポリビニルピロリドン1:27gを混合後、ロール成形型乾式造粒機にてロール圧力5MPaで造粒した。造粒物をオシレーター式粉碎機にて粉碎し、顆粒物を作製した。得られた顆粒物1539.4gに対して、クロスカルメロースナトリウム:39.5g、ステアリン酸カルシウム16.3g、結晶セルロース:35.4g、アスパルテーム:1.4g及びアセスルファムカリウム:2.7gを加え、コンテナ型混合機にて混合し、製錠顆粒とした。得られた製錠顆粒を実施例1と同様の条件で製錠し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表9に示す。

[0052] (実施例9)

体積基準50%粒子径(D50)が6.5 μ mの酸化マグネシウム:3000g、結晶セルロース:336g、クロスカルメロースナトリウム:87g、レーザー回折法による体積基準50%粒子径(D50)が5.4 μ mの不溶性ポリビニルピロリドン1:54gを混合後、ロール成形型乾式造粒機にてロール圧力5MPaで造粒した。造粒物をオシレーター式粉碎機にて粉碎し、顆粒物を作製した。得られた顆粒物3081.4gに対してステアリン酸カルシウム:31.9g、結晶セルロース:69.1g、アスパルテーム:2.7g及びアセスルファムカリウム:5.3gを加え、コンテナ型混合機にて混合し、製錠顆粒とした。得られた製錠顆粒を直径7.5mm、11R杵を2本装着したロータリー型打錠機にて、打錠圧7kNで製錠し、1

錠当たり重量240mg、直径7.5mm、厚み4.2mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表9に示す。

[0053] (比較例1)

表4の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を70.5gに変更し、不溶性ポリビニルピロリドン1を添加しなかった以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表10に示す。

[0054] (比較例2)

表4の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を64.5g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を6gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表10に示す。

[0055] (比較例3)

表4の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例1において、クロスカルメロースナトリウムの添加量を6g、不溶性ポリビニルピロリドン1の添加量を64.5gに変更した以外は同様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表10に示す。

[0056] (比較例 4)

表 4 の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例 1 において、クロスカルメロースナトリウムを添加せず、不溶性ポリビニルピロリドン 1 の添加量を 70.5 g に変更した以外は同様にして製造し、1 錠当たり重量 120 mg、直径 6 mm、厚み 3.4 mm の酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準 50% 粒子径 (D50)、体積基準 90% 粒子径 (D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表 10 に示す。

[0057] (比較例 5)

表 5 の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例 1 において、不溶性ポリビニルピロリドン 1 に代えてレーザー回折法による体積基準 50% 粒子径 (D50) が 118 μ m の不溶性ポリビニルピロリドン 2 を使用した以外は同様にして製造し、1 錠当たり重量 120 mg、直径 6 mm、厚み 3.4 mm の酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準 50% 粒子径 (D50)、体積基準 90% 粒子径 (D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表 11 に示す。

[0058] (比較例 6)

表 5 の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例 1 において、不溶性ポリビニルピロリドン 1 に代えてレーザー回折法による体積基準 50% 粒子径 (D50) が 29 μ m の不溶性ポリビニルピロリドン 3 を使用した以外は同様にして製造し、1 錠当たり重量 120 mg、直径 6 mm、厚み 3.4 mm の酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準 50% 粒子径 (D50)、体積基準 90% 粒子径 (D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表 11 に示す。

[0059] (比較例 7)

表 5 の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。実施例 1 において、不溶性ポリビニルピロリドン 1 に代えてレーザー回折法による体積基準 50% 粒子径 (D50) が 17 μ m の不溶性ポリビニルピロリドン 4 を使用した以外は同

様にして製造し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表11に示す。

[0060] (比較例8)

表6の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。体積基準50%粒子径(D50)が6.5μmの酸化マグネシウム:1500g及び結晶セルロース:168gを混合後、ロール成形型乾式造粒機にてロール圧力5MPaで造粒した。造粒物をオシレーター式粉砕機にて粉砕し、顆粒物を作製した。得られた顆粒物1438.5gに対して、クロスカルメロースナトリウム:37.5g、レーザー回折法による体積基準50%粒子径(D50)が5.4μmの不溶性ポリビニルピロリドン1:23.3g、ステアリン酸カルシウム:15.5g、結晶セルロース:33.6g、アスパルテム:1.3g及びアセスルファムカリウム:2.6gを加え、コンテナ型混合機にて混合し、製錠顆粒とした。得られた製錠顆粒を実施例1と同様の条件で製錠し、1錠当たり重量120mg、直径6mm、厚み3.4mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径(D50)、体積基準90%粒子径(D90)、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表12に示す。

[0061] (比較例9)

表6の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。体積基準50%粒子径(D50)が6.5μmの酸化マグネシウム:1500g、結晶セルロース:168g及びクロスカルメロースナトリウム:43.5gを混合後、ロール成形型乾式造粒機にてロール圧力5MPaで造粒した。造粒物をオシレーター式粉砕機にて粉砕し、顆粒物を作製した。得られた顆粒物1573gに対して、レーザー回折法による体積基準50%粒子径(D50)が5.4μmの不溶性ポリビニルピロリドン1:24.8g、ステアリン酸カルシウム16.5g、結晶セルロース:35.8g、アスパルテム:1.4g及びアセス

ルファムカリウム：2.8 gを加え、コンテナ型混合機にて混合し、製錠顆粒とした。得られた製錠顆粒を実施例1と同様の条件で製錠し、1錠当たり重量120 mg、直径6 mm、厚み3.4 mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径（D50）、体積基準90%粒子径（D90）、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表12に示す。

[0062]（比較例10）

表6の処方に従い、緩下用錠剤を製造した。体積基準50%粒子径（D50）が6.5 μ mの酸化マグネシウム：1500 g、結晶セルロース：103.5 g、クロスカルメロースナトリウム：49.5 g及びトウモロコシデンプン：33 gを混合後、ロール成形型乾式造粒機にてロール圧力5 MPaで造粒した。造粒物をオシレーター式粉砕機にて粉砕し、顆粒物を作製した。得られた顆粒物1543.2 gに対して、ステアリン酸カルシウム：17 gを加え、混合し、製錠顆粒とした。得られた製錠顆粒を実施例1と同様の条件で製錠し、1錠当たり重量113.6 mg、直径6 mm、厚み3.4 mmの酸化マグネシウム錠剤を得た。得られた酸化マグネシウム錠剤の水懸濁後の体積基準50%粒子径（D50）、体積基準90%粒子径（D90）、崩壊時間、チューブ通過性試験の結果を表12に示す。なお、比較例10の製剤処方の特許文献3の実施例1、処方例1の各試剤の割合に基づいている。

[0063]

[表1]

		実施例1		実施例2		実施例3	
試剤		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
内部 添加剤	酸化マグネシウム	100.0	83.33	←		←	
	結晶セルロース	11.2	9.33	←		←	
	クロスカルメロース ナトリウム	3.9	3.25	3.5	2.92	2.9	2.42
	不溶性ポリビニル ピロリドン1	0.8	0.67	1.2	1.00	1.8	1.50
外部 添加剤	結晶セルロース	2.6	2.17	←		←	
	アスパルテーム	0.1	0.08	←		←	
	アセスルファムカリウム	0.2	0.17	←		←	
	ステアリン酸カルシウム	1.2	1.00	←		←	
総計		120.0	100.00	←		←	
クロスカルメロースナトリウム： 不溶性ポリビニルピロリドン		4.88 : 1		2.92 : 1		1.61 : 1	

[0064] [表2]

		実施例4		実施例5		実施例6	
試剤		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
内部 添加剤	酸化マグネシウム	100.0	83.33	←		←	
	結晶セルロース	11.2	9.33	←		←	
	クロスカルメロース ナトリウム	2.35	1.96	1.8	1.50	1.2	1.00
	不溶性ポリビニル ピロリドン1	2.35	1.96	2.9	2.42	3.5	2.92
外部 添加剤	結晶セルロース	2.6	2.17	←		←	
	アスパルテーム	0.1	0.08	←		←	
	アセスルファムカリウム	0.2	0.17	←		←	
	ステアリン酸カルシウム	1.2	1.00	←		←	
総計		120.0	100.00	←		←	
クロスカルメロースナトリウム： 不溶性ポリビニルピロリドン		1 : 1		0.62 : 1		0.34 : 1	

[0065]

[表3]

		実施例7		実施例8		実施例9	
試剤		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
内部 添加剤	酸化マグネシウム	100.0	83.33	←		200.0	83.33
	結晶セルロース	11.2	9.33	←		22.4	9.33
	クロスカルメロース ナトリウム	0.8	0.67			5.8	2.42
	不溶性ポリビニル ピロリドン1	3.9	3.25	1.8	1.50	3.6	1.50
外部 添加剤	クロスカルメロース ナトリウム			2.9	2.42		
	結晶セルロース	2.6	2.17	←		5.2	2.17
	アスパルテーム	0.1	0.08	←		0.2	0.08
	アセスルファムカリウム	0.2	0.17	←		0.4	0.17
	ステアリン酸カルシウム	1.2	1.00	←		2.4	1.00
総計		120.0	100.00	←		240.0	100.00
クロスカルメロースナトリウム： 不溶性ポリビニルピロリドン		0.21 : 1		1.61 : 1		←	

[0066] [表4]

		比較例1		比較例2		比較例3		比較例4	
試剤		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
内部 添加剤	酸化マグネシウム	100.0	83.33	←		←		←	
	結晶セルロース	11.2	9.33	←		←		←	
	クロスカルメロース ナトリウム	4.7	3.92	4.3	3.58	0.4	0.33		
	不溶性ポリビニル ピロリドン1			0.4	0.33	4.3	3.58	4.7	3.92
外部 添加剤	結晶セルロース	2.6	2.17	←		←		←	
	アスパルテーム	0.1	0.08	←		←		←	
	アセスルファムカリウム	0.2	0.17	←		←		←	
	ステアリン酸カルシウム	1.2	1.00	←		←		←	
総計		120.0	100.00	←		←		←	
クロスカルメロースナトリウム： 不溶性ポリビニルピロリドン		1 : 0		10.75 : 1		0.09 : 1		0 : 1	

[0067] [表5]

		比較例5		比較例6		比較例7	
試剤		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
内部 添加剤	酸化マグネシウム	100.0	83.33	←		←	
	結晶セルロース	11.2	9.33	←		←	
	クロスカルメロース ナトリウム	2.9	2.42	←		←	
	不溶性ポリビニル ピロリドン2	1.8	1.50	1.8		1.50	
	不溶性ポリビニル ピロリドン3						
	不溶性ポリビニル ピロリドン4						
外部 添加剤	結晶セルロース	2.6	2.17	←		←	
	アスパルテーム	0.1	0.08	←		←	
	アセスルファムカリウム	0.2	0.17	←		←	
	ステアリン酸カルシウム	1.2	1.00	←		←	
総計		120.0	100.0	←		←	
クロスカルメロースナトリウム： 不溶性ポリビニルピロリドン		1.61：1		←		←	

[0068] [表6]

		比較例8		比較例9		比較例10	
試剤		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
内部 添加剤	酸化マグネシウム	100.0	83.33	←		100.0	88.0
	結晶セルロース	11.2	9.33	←		6.9	6.1
	クロスカルメロース ナトリウム	2.9		2.9	2.42	3.3	2.9
	トウモロコシデンプン			←		2.2	1.9
外部 添加剤	クロスカルメロース ナトリウム	2.9	2.42			←	
	不溶性ポリビニル ピロリドン1	1.8	1.50				
	結晶セルロース	2.6	2.17				
	アスパルテーム	0.1	0.08	←		←	
	アセスルファムカリウム	0.2	0.17	←			
	ステアリン酸カルシウム	1.2	1.00	←		1.3	1.1
総計		120.0	100.0	←		113.7	100.0
クロスカルメロースナトリウム： 不溶性ポリビニルピロリドン		1.61 : 1		←		1 : 0	

[0069] [表7]

分析項目	実施例1	実施例2	実施例3
懸濁粒子径D50(μm)	61.3	48.6	42.3
懸濁粒子径D90(μm)	125.7	105.4	100.9
崩壊時間(秒)	6.5	6.8	6.8
チューブ通過性(回)	3/3適 (〇〇〇)	3/3適 (〇〇〇)	3/3適 (〇〇〇)

[0070] [表8]

分析項目	実施例4	実施例5	実施例6
懸濁粒子径D50(μm)	39.5	34.8	32.7
懸濁粒子径D90(μm)	99.6	97.3	89.3
崩壊時間(秒)	7.6	7.8	9.0
チューブ通過性(回)	3/3適 (〇〇〇)	3/3適 (〇〇〇)	3/3適 (〇〇〇)

[0071] [表9]

分析項目	実施例7	実施例8	実施例9
懸濁粒子径D50(μm)	23.6	42.4	46.3
懸濁粒子径D90(μm)	67.3	97.8	102.9
崩壊時間(秒)	9.8	7.8	9.0
チューブ通過性(回)	3/3適 (〇〇〇)	3/3適 (〇〇〇)	3/3適 (〇〇〇)

[0072] [表10]

分析項目	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
懸濁粒子径D50(μm)	76.7	72.4	22.4	26.2
懸濁粒子径D90(μm)	150.9	142.7	64.2	75.4
崩壊時間(秒)	5.0	5.6	11.3	13.6
チューブ通過性(回)	0/3適 (×××)	0/3適 (×××)	3/3適 (○○○)	3/3適 (○○○)

[0073] [表11]

分析項目	比較例5	比較例6	比較例7
懸濁粒子径D50(μm)	79.0	73.9	64.4
懸濁粒子径D90(μm)	155.7	147.3	131.2
崩壊時間(秒)	5.8	4.6	6.0
チューブ通過性(回)	0/3適 (×××)	2/3適 (×○○)	0/3適 (×××)

[0074] [表12]

分析項目	比較例8	比較例9	比較例10
懸濁粒子径D50(μm)	72.7	73.3	83.8
懸濁粒子径D90(μm)	157.4	153.4	161.9
崩壊時間(秒)	6.0	6.3	6.0
チューブ通過性(回)	0/3適 (×××)	0/3適 (×××)	0/3適 (×××)

[0075] 上記表 1 ～ 1 2 より、本発明の緩下用錠剤は、懸濁粒子径 D 5 0 が 7 0 μ m 以下であり、懸濁粒子径 D 9 0 が 1 3 0 μ m 以下であり、崩壊時間が 1 0 秒以内であり、かつ 3 F r のチューブ通過性試験において閉塞を起こしていないことが分かる。

産業上の利用可能性

[0076] 本発明の緩下用錠剤は、錠剤を水に懸濁させた際に生じる粒子の粒子径が微細であり、かつ短時間で崩壊する。患者、特に小児に対し経管投与を行う際、該錠剤を水に崩壊・懸濁させ、従来よりも細い経管栄養チューブを閉塞させることなく、スムーズに投与を行うことが可能となる。また、該錠剤は口腔内での崩壊時間が短く、患者の服用に対する負担を減らすことができる。

請求の範囲

- [請求項1] 酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤であって、
- (1) 該錠剤を水に懸濁した際に生じる粒子が、レーザー回折法により体積基準50%粒子径(D50)70 μ m以下であり、
- (2) 該錠剤を水に懸濁した際に生じる粒子が、レーザー回折法により体積基準90%粒子径(D90)130 μ m以下であり、かつ
- (3) 該錠剤は、日本薬局方一般試験法崩壊試験法における水懸濁時の崩壊時間が10秒以下である、錠剤。
- [請求項2] 錠剤が、崩壊剤1及び崩壊剤2を含み、崩壊剤1として、クロスカルメロースナトリウム0.5～3.5重量%、及び崩壊剤2として、不溶性ポリビニルピロリドン0.5～3.5重量%を含み、クロスカルメロースナトリウムと不溶性ポリビニルピロリドンの重量比が0.1～5:1である請求項1に記載の錠剤。
- [請求項3] 崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンは、レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が15 μ m以下である請求項1または2に記載の錠剤。
- [請求項4] 錠剤が、酸化マグネシウムを80～96重量%含有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項5] 酸化マグネシウムを一錠あたり50～250mg含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項6] 小児用である、請求項1～5のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項7] 小児の経管投与に用いる、請求項1～6のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項8] (1) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5～10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

(2) 次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤を配合する工程、及び

(3) 得られた顆粒を打錠する工程

を含む酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤の製造方法。

[請求項9]

(1) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンを混合後、乾式造粒して酸化マグネシウム顆粒を作製する工程、

(2) 次いで得られた酸化マグネシウム顆粒に、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤を配合する工程、及び

(3) 得られた顆粒を打錠する工程

を含む酸化マグネシウムを主成分とする緩下用錠剤の製造方法。

[請求項10]

下記の(1A)と(2A)とを含む製錠顆粒の打錠製剤である、請求項1に記載の錠剤；

(1A) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、崩壊剤1としてのクロスカロメロースナトリウム、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンよりなる乾式造粒顆粒、

(2A) 前記乾式造粒顆粒と混合された状態で存在する、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤。

[請求項11]

下記の(1B)と(2B)とを含む製錠顆粒の打錠製剤である、請求項1に記載の錠剤；

(1B) レーザー回折法により測定した体積基準50%粒子径(D50)が0.5~10 μ mの酸化マグネシウム、結合剤としての結晶セルロース、及び崩壊剤2としての不溶性ポリビニルピロリドンよりなる乾式造粒顆粒、

(2B) 前記乾式造粒顆粒と混合された状態で存在する、崩壊剤1と

してのクロスカロメロースナトリウム、結合剤としての結晶セルロース及び滑沢剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/044876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P1/10 (2006.01) i; A61K9/20 (2006.01) i; A61K47/32 (2006.01) i; A61K47/38 (2006.01) i; A61K 33/08 (2006.01) i
FI: A61K33/08; A61K9/20; A61P1/10; A61K47/38; A61K47/32

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)
A61P1/10; A61K9/20; A61K47/32; A61K47/38; A61K33/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/30659 A1 (KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 17.03.2011 (2011-03-17) claim 1, paragraph [0039]	1-11
Y	JP 2006-022060 A (KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 26.01.2006 (2006-01-26) claims 11-13, paragraphs [0002], [0023]	1-11
Y	JP 2009-522315 A (LIFECYCLE PHARMA A/S) 11.06.2009 (2009-06-11) claim 3	1-11
Y	JP 2010-526811 A (HERCULES INC.) 05.08.2010 (2010-08-05) paragraph [0005]	1-11

☒ 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
05 February 2020 (05.02.2020)

Date of mailing of the international search report
18 February 2020 (18.02.2020)

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/JP2019/044876

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2-500747 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) 15.03.1990 (1990-03-15) page 3, upper left column, the bottom line to upper right column, paragraph [0001]	1-11
A	WO 2014/185283 A1 (KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 20.11.2014 (2014-11-20)	1-11
A	祖父江光広他, コンプライアンス向上と打錠傷害防止を目的とした酸化マグネシウム錠の開発 製法と処方, 粉体工学会誌, 2002, vol. 39, no 7, pp. 503-508, entire text, (SOFUE, Mitsuhiro et al., "Development of Magnesium Oxide Tablet for Improvement of Compliance and without Tablet Trouble: Efficacy and Pharmacology Test", Journal of the Society of Powder Technology, Japan)	1-11
A	渡辺めぐみ他, 経管栄養におけるチューブ閉塞軽減への試みー簡易懸濁法導入ー, 日本病院薬剤師会雑誌, 2006, vol. 42, no. 5, pp. 637-640, entire text, non-official translation (WATANABE, Megumi et al., "Trial to reduce tube obstruction in tube feeding -Introduction of simple suspension method-", Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/044876

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011/30659 A1	17 Mar. 2011	US 2012/0156293 A1 claim 1, paragraphs [0092]- [0102] WO 2011/030659 A1 EP 2476423 A1 AU 2010293637 A1 CA 2772750 A CN 102481315 A RU 2012113740 A KR 10-2012-0064071 A (Family: none)	
JP 2006-022060 A	26 Jan. 2006	US 2009/0186081 A1 claim 105 WO 2007/076874 A1 EP 1973529 A1 KR 10-2008-0085903 A CA 2634160 A CN 101365428 A AU 2007203715 A1	
JP 2009-522315 A	11 Jun. 2009	US 2008/0305166 A1 paragraph [0005] WO 2008/140772 A2 EP 2155159 A2 CA 2686035 A CN 101677945 A RU 2009145167 A	
JP 2010-526811 A	05 Aug. 2010	US 5169640 A column 2, lines 9- 19 WO 1988/008703 A1 EP 290229 A1 KR 10-1996-0011236 B (Family: none)	
JP 2-500747 A	15 Mar. 1990		
WO 2014/185283 A1	20 Nov. 2014		

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 1/10(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 33/08(2006.01)i FI: A61K33/08; A61K9/20; A61P1/10; A61K47/38; A61K47/32		
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）） A61P1/10; A61K9/20; A61K47/32; A61K47/38; A61K33/08		
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で利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)		
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	WO 2011/30659 A1（協和化学工業株式会社）17.03.2011（2011-03-17） 特許請求の範囲請求項1,段落0039	1-11
Y	JP 2006-022060 A（協和化学工業株式会社）26.01.2006（2006-01-26） 特許請求の範囲請求項11-13,段落0002,0023	1-11
Y	JP 2009-522315 A（ライフサイクル ファーマ エー/エス）11.06.2009（2009-06-11） 特許請求の範囲請求項3	1-11
Y	JP 2010-526811 A（ハーキュリーズ・インコーポレーテッド）05.08.2010（2010-08-05） 段落0005	1-11
Y	JP 2-500747 A（スミス・クライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ・リミテッド）15.03.1990（1990-03-15） 第3頁左上欄最終行～右上欄第1パラグラフ	1-11
A	WO 2014/185283 A1（協和化学工業株式会社）20.11.2014（2014-11-20）	1-11
☒ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 05.02.2020		国際調査報告の発送日 18.02.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 六笠 紀子 4C 9735 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
A	祖父江光広他，コンプライアンス向上と打錠障害防止を目的とした酸化マグネシウム錠の開発 製法と処法，粉体工学会誌，2002，Vol.39 No.7，pp.503-508 全文	1-11
A	渡辺めぐみ他，経管栄養におけるチューブ閉塞軽減への試みー簡易懸濁法導入ー，日本病院薬剤師会雑誌，2006，Vol.42，No.5，pp.637-640 全文	1-11

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/044876

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2011/30659	A1	17.03.2011	US 2012/0156293 A1 claim 1, [0092] - [0102]	
				WO 2011/030659 A1	
				EP 2476423 A1	
				AU 2010293637 A1	
				CA 2772750 A	
				CN 102481315 A	
				RU 2012113740 A	
				KR 10-2012-0064071 A	
JP	2006-022060	A	26.01.2006	(ファミリーなし)	
JP	2009-522315	A	11.06.2009	US 2009/0186081 A1 claim 105	
				WO 2007/076874 A1	
				EP 1973529 A1	
				KR 10-2008-0085903 A	
				CA 2634160 A	
				CN 101365428 A	
				AU 2007203715 A1	
JP	2010-526811	A	05.08.2010	US 2008/0305166 A1 [0005]	
				WO 2008/140772 A2	
				EP 2155159 A2	
				CA 2686035 A	
				CN 101677945 A	
				RU 2009145167 A	
JP	2-500747	A	15.03.1990	US 5169640 A column 2, lines 9-19	
				WO 1988/008703 A1	
				EP 290229 A1	
				KR 10-1996-0011236 B	
WO	2014/185283	A1	20.11.2014	(ファミリーなし)	