

(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
2012年6月7日(07.06.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/074042 A1

- (51) 国際特許分類:
C08B 11/08 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/077778
- (22) 国際出願日: 2011年12月1日(01.12.2011)
- (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 2010-270172 2010年12月3日(03.12.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社(Nippon Soda Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008165 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 阿部 悟 (ABE Satoru) [JP/JP]; 〒9492392 新潟県上越市中郷区藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP). 加藤 隆(KATO Takashi) [JP/JP]; 〒9492392 新潟県上越市中郷区藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP).
- (74) 代理人: 志賀 正武, 外(SHIGA Masatake et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))



WO 2012/074042 A1

(54) Title: HYDROXYALKYL CELLULOSE

(54) 発明の名称: ヒドロキシアルキルセルロース

(57) Abstract: The present invention provides a hydroxyalkyl cellulose having a viscosity in a 2%-concentration aqueous solution at 20°C of 1.10 to 1.95 mPa·s, and a solid preparation containing the same.

(57) 要約: 本発明は、20°C濃度2%水溶液における粘度が1.10~1.95 mPa·sであるヒドロキシアルキルセルロース、及びそれを含む固形製剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：ヒドロキシアルキルセルロース

技術分野

[0001] 本発明は、ヒドロキシアルキルセルロースに関する。口腔内崩壊剤、胃溶性固形製剤、腸溶性固形製剤、徐放性固形製剤、苦味抑制性固形製剤などの製造に好適なヒドロキシアルキルセルロースに関する。

本願は、2010年12月3日に、日本に出願された特願2010-270172号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 粒子径100 μ m以下の核粒子を薬物粒子でコーティングしてなるコーティング粒子を用いてドライシロップにおける苦味マスクや易服用性を追及した口腔内崩壊剤などを製造することが開発されている。また、粒子径100 μ m以下の核粒子を経口剤や注射剤などのドラッグデリバリーシステムとして利用することが注目を集めている。

[0003] 粒子径100 μ m以下の核粒子に薬物を被覆造粒（レイヤリング）する際にバインダーが用いられる。ところが、粒子径100 μ m以下の核粒子は、バインダーを含むコーティング剤によって形成される粒子間架橋の結合のために、非常に凝集しやすい。その結果、核粒子への薬物粒子の付着量（ドラッグレイヤリング効率）が減少する。核粒子の凝集を抑制するひとつの手段として、結合力の低いコーティング剤を用いることが考えられる。ところが、結合力の低いコーティング剤を用いると、核粒子と薬物粒子との間の結合力が小さくなり、核粒子に被覆された薬物粒子が剥がれやすくなり、ドラッグレイヤリング効率を低下させる。

[0004] 非特許文献1および2には、20℃濃度2%水溶液における粘度が2.0～2.9mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースをバインダーとして含むコーティング剤を用いることで、核粒子の凝集をある程度低く抑えて、ドラッグレイヤリング効率を高くできるようになったことが記載されている。

[0005] 一方、錠剤の製造方法として直接打錠法や顆粒圧縮法などが知られている。これらの製造方法においては、圧縮成型性を高めるためにヒドロキシプロピルセルロースをバインダーとして用いることが知られている。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Ichikawa H., Fukumori Y., Adeyeye C. M. Int. J. pharm., 156, 39-248 (1977)

非特許文献2: Ichikawa H., Aoyagi K., Fukumori Y., AAPS Journal, 7(S2), 301 (2005)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかし、20℃濃度2%水溶液における粘度が2.0~2.9 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースをバインダーとして含むコーティング剤は、粒子径100μm以下の核粒子に薬物を被覆造粒（レイヤリング）において、核粒子の凝集を完全に抑えるものでもなく、また核粒子ひとつひとつに薬物を完全に付着させるものでもなかった。また、20℃濃度2%水溶液における粘度が2.0~2.9 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースを用いてなる錠剤は、崩壊時間の遅延を引き起こす場合があった。結合剤の量を低減することにより、崩壊時間は短縮できるが、硬度が低下してしまうため、高硬度で即崩壊性を達成するのは困難であった。

そこで、本発明は、核粒子の凝集率がより低く且つドラッグレイヤリング効率がより高くなり、また錠剤硬度や崩壊性に優れた錠剤を得るのに適したバインダーを提供することを課題とするものである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、20℃濃度2%水溶液における粘度が1.10~1.95 mPa・sである、ヒドロキシアルキルセルロースを得るに至った。そして、このヒドロキシアルキルセルロ

ースをバインダーとして含むコーティング剤を用いて、核粒子、特に体積平均一次粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下の核粒子に、薬物粒子の被覆を試みたところ、 20°C 2%水溶液における粘度が $2.0\sim 2.9\text{mPa}\cdot\text{s}$ のヒドロキシプロピルセルロースをバインダーとして含むコーティング剤を用いたときに比べ、核粒子の凝集率がより低く且つドラッグレイヤリング効率がより高くなることを見出した。また、 20°C 濃度2%水溶液における粘度が $1.10\sim 1.95\text{mPa}\cdot\text{s}$ である、ヒドロキシアルキルセルロースをバインダーとして用いて圧縮成形してなる固形製剤は、 20°C 2%水溶液における粘度が $2.0\sim 2.9\text{mPa}\cdot\text{s}$ のヒドロキシプロピルセルロースをバインダーとして用いて圧縮成形してなる固形製剤に比べて十分な錠剤強度と良好な崩壊時間とを有することを見出した。本発明は、これらの知見に基づいてさらに検討を重ねることによって完成するに至ったものである。

[0009] すなわち、本発明は以下の態様を含む。

(1) 20°C 濃度2%水溶液における粘度が $1.10\sim 1.95\text{mPa}\cdot\text{s}$ であるヒドロキシアルキルセルロース。

(1) 前記(1)に記載のヒドロキシアルキルセルロースを含有してなる固形製剤。

(2) 前記固形製剤が錠剤であることを特徴とする前記(2)に記載の固形製剤。

(4) 前記固形製剤におけるヒドロキシアルキルセルロースの含有量が、 $1\sim 30$ 重量%であることを特徴とする前記(2)～(3)のいずれか一項に記載の固形製剤。

(5) 核粒子と、該核粒子を被覆するコーティング層とを有し、前記コーティング層が 20°C 濃度2%水溶液における粘度が $1.10\sim 1.95\text{mPa}\cdot\text{s}$ であるヒドロキシアルキルセルロースを含有することを特徴とするコーティング粒子。

(6) 前記核粒子の体積平均一次粒子径が、 $5\sim 1000\mu\text{m}$ であることを特徴とする前記(5)に記載のコーティング粒子。

(7) 前記コーティング層におけるヒドロキシアルキルセルロースの含有量が、1～50重量%であることを特徴とする前記(5)～(6)のいずれか一項に記載のコーティング粒子。

(8) 前記コーティング層が薬物粒子をさらに含有することを特徴とする前記(5)～(7)のいずれか一項に記載のコーティング粒子。

(9) 前記薬物粒子の体積平均一次粒子径が核粒子の体積平均一次粒子径より小さいことを特徴とする前記(8)に記載のコーティング粒子。

発明の効果

[0010] 本発明のヒドロキシアルキルセルロースは、核粒子、特に平均一次粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下の核粒子をほぼ完全に凝集させずに且つ核粒子ひとつひとつに薬物粒子をほぼ完全に付着被覆させること(ドラッグレイヤリング効率を高くすること)ができる。

また、本発明のヒドロキシアルキルセルロースは、十分な錠剤強度と良好な崩壊時間とを有する錠剤などの固形製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]噴流層型コーティング装置の一例を示す概念図。

[図2]様々な噴霧圧における実施例4及び比較例1～3のコーティング粒子の収率を示す図。

[図3]様々な噴霧圧における実施例4及び比較例1～3のコーティング粒子の凝集率を示す図。

[図4]様々な噴霧圧における実施例4及び比較例1～3のコーティング粒子のドラッグレイヤリング効率を示す図。

[図5]様々な噴霧圧における実施例4および比較例1～3の噴霧液滴径を示す図。

発明を実施するための形態

[0012] (ヒドロキシアルキルセルロース)

本発明のヒドロキシアルキルセルロースは、 20°C 濃度2%水溶液における粘度が $1.10\sim 1.95\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、好ましくは $1.5\sim 1.9\text{mPa}$

・sである。ヒドロキシアルキルセルロースの粘度が低くなりすぎると結合力が低下する傾向を示すようになる。一方、ヒドロキシアルキルセルロースの粘度が高すぎると、核粒子の凝集が多くなり、ドラッグレイヤリング効率が低下する。

[0013] ヒドロキシアルキルセルロースは、例えば、原料のセルロースに、水酸化ナトリウムを作用させてアルカリセルロースとし、次いでアルカリセルロースとアルキレンオキサイドとを置換反応させることによって得られる。置換反応の後、反応液に、酢酸や塩酸などの酸を加えて水酸化ナトリウムを中和し、次いで精製することができる。この置換反応によってセルロースのグルコース環単位中の-OH基の一部または全部が-O-(R-O)_m-H基に置換される。ここでRは2価のアルキル基を表す。mは括弧内のR-Oの繰り返し数を表し且つ1以上の自然数である。

[0014] ヒドロキシアルキルセルロースは、ヒドロキシアルキル基(- (R-O)_m-H)の含有量が40~80重量%の範囲にあることが好ましく、53~78重量%の範囲にあることがより好ましい。なお、ヒドロキシアルキル基の含有量は、USP 24 (米国薬局方)による方法などによって求めることができる。

[0015] 置換反応に用いられるアルキレンオキサイドとしては、エチレンオキサイド、プロピレンオキサイドなどが挙げられる。これらのうち、本発明ではプロピレンオキサイドが好ましく用いられる。プロピレンオキサイドを用いて置換反応させると、ヒドロキシプロピルセルロースが得られる。

[0016] 本発明のヒドロキシアルキルセルロースを製造する方法は、特に限定されない。例えば、原料となるセルロースとして低分子量のものを用いて製造する方法；通常の製造方法で得られたヒドロキシアルキルセルロースを水に溶かしゲル化析出させ、上澄み液を分取し、水を除去することによって製造する方法；などが挙げられる。

[0017] (固形製剤)

本発明の固形製剤は、本発明のヒドロキシアルキルセルロースを含有して

成るものである。本発明において固形製剤は、顆粒剤、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）などのことであり、好ましくは錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）である。通常、固形製剤には、有効成分（例えば、医薬や農薬であれば薬物、健康食品用有効成分）が含まれており、さらに、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、徐放化剤、基材、着色剤、pH調整剤、pH緩衝剤、界面活性剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤、清涼化剤、甘味料、旨み成分、甘味増強剤などの添加剤が必要に応じて含まれている。

[0018] 固形製剤において本発明のヒドロキシアルキルセルロースは主にバインダーまたは基材としての機能を持つものとして固形製剤に含有させられる。

[0019] 本発明の固形製剤に用いられるヒドロキシアルキルセルロースの含有量は、特に制限されないが、固形製剤中に1～30重量%であることが好ましく、3～20重量%であることがより好ましい。

[0020] 医薬の有効成分である薬物としては、例えば、鎮痛剤、解熱鎮痛剤、頭痛治療剤、鎮咳剤、去痰剤、鎮静剤、鎮けい剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗プラスミン剤、気管支拡張剤、喘息治療剤、糖尿病治療剤、肝疾患治療剤、潰瘍治療剤、胃炎治療剤、健胃消化剤、消化管運動賦活剤、高血圧治療剤、狭心症治療剤、血圧降下剤、低血圧治療剤、高脂血症治療剤、ホルモン剤、抗生物質、抗ウイルス剤、サルファ剤、抗炎症剤、精神神経用剤、眼圧降下剤、制吐剤、止瀉薬、痛風治療剤、不整脈治療剤、血管収縮剤、消化剤、睡眠又は催眠導入（誘導）剤、交感神経遮断剤、貧血治療剤、抗てんかん剤、抗めまい剤、平行傷害治療剤、結核治療剤、ビタミン欠乏症治療剤、痴呆治療剤、尿失禁治療剤、鎮うん剤、口内殺菌剤、寄生虫駆除剤、ビタミン剤、アミノ酸類、ミネラル類などが挙げられる。より具体的に、例えば、中枢神経系用薬（アセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナックナトリウム、塩酸メクロフェノキサート、クロルプロマジン、トルメチンナトリウム、塩酸ミルナシプラン、フェノバルビタールなど）、末梢神経系用薬（エトミドリン、塩酸ト

ルペリゾン、臭化エチルピペタナート、臭化メチルベナクチジウム、フロプロピオンなど）、止血薬（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、硫酸プロタミンなど）、循環器官用薬（アミノフィリン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、ジギトキシン、カプトプリルなど）、呼吸器官用薬（塩酸エフェドリン、塩酸クロルプレナリン、クエン酸オキセラジン、クロペラスチン、クロモグリク酸ナトリウムなど）、消化器官用薬（塩化ベルベリン、塩酸ロペラミド、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジンなど）、冠血管拡張薬（ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミルなど）、ビタミン剤（アスコルビン酸、塩酸チアミン、パントテン酸カルシウム、酪酸リボフラビンなど）、代謝性製剤（メシル酸カモスタット、ミゾリビン、塩化リゾチームなど）、アレルギー用薬（塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、酒石酸アリメマジン、トシル酸スプラタスト、マレイン酸ジフェンヒドラミンなど）、化学療法剤（アシクロビル、エノキサシン、オフロキサシン、ピペミド酸三水和物、レボフロキサシンなど）、抗生物質（エリスロマイシン、塩酸セフカペンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフポドキシムプロキセチル、セファクロル、セファレキシン、クラリスロマイシン、ロキタマイシン）などが挙げられる。

[0021] 農薬の有効成分である薬物としては、例えば、抗菌剤、抗ウイルス剤、殺菌剤、殺ダニ剤、殺虫剤、殺線虫剤、殺鼠剤、除草剤、植物生長調節剤、肥料、薬害軽減剤などが挙げられる。

医薬や農薬の有効成分である上記化合物のうち、塩形成部位を有する化合物では、その生理的又は薬学的に許容可能な塩（特に、医薬的または農薬的に許容可能な塩など）なども含まれる。

[0022] 健康食品用の有効成分は、健康増強を目的のために配合する成分である。例えば、青汁粉末、アグリコン、アガリクス、アシュワガンダ、アスタキサンチン、アセロラ、アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、ヒスチジン、シスチン、チロシン、アルギニン、アラニン、アスパラギン酸、海藻粉末

、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、プロリン、セリン等)、アルギン酸、いちょう葉エキス、イワシペプチド、ウコン、ウロン酸、エキナセア、エゾウコギ、オリゴ糖、オレイン酸、核タンパク、カツオブシペプチド、カテキン、カリウム、カルシウム、カロチノイド、ガルシニア、L-カルニチン、キトサン、共役リノール酸、キダチアロエ、ギムネマシルベスタエキス、クエン酸、クミスクチン、グリセリド、グリセノール、グルカゴン、グルタミン、グルコサミン、L-グルタミン、クロレラ、クランベリーエキス、キャッツクロー、ゲルマニウム、酵素、高麗人参エキス、コエンザイムQ10、コラーゲン、コラーゲンペプチド、コリウスフォルスコリン、コンドロイチン、サイリウムハスク末、サンザシエキス、サポニン、脂質、L-シスチン、シソエキス、シトリマックス、脂肪酸、植物ステロール、種子エキス、スピルリナ、スクワレン、セイヨウシロヤナギ、セラミド、セレン、セントジョーンズワートエキス、大豆インフラボン、大豆サポニン、大豆ペプチド、大豆レシチン、単糖、タンパク質、チェストツリーエキス、鉄、銅、ドコサヘキサエン酸、トコトリエノール、納豆キナーゼ、納豆菌培養エキス、ナイアシンナトリウム、ニコチン酸、二糖、乳酸菌、ニンニク、ノコギリヤシ、発芽米、ハトムギエキス、ハーブエキス、バレリヤンエキス、パントテン酸、ヒアルロン酸、ビオチン、ピコリン酸クロム、ビタミンA、A2ビタミンB1、B2、B6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ヒドロキシチロソール、ビフィズス菌、ビール酵母、フラクトオリゴ糖、フラボノイド、ブッチャーズブルームエキス、ブラックコホシュ、ブルーベリー、プルーンエキス、プロアントシアニジン、プロテイン、プロポリス、プロメライン、プロバイオティクス、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、 β -カロチン、ペプチド、ベニバナエキス、マイタケエキス、マカエキス、マグネシウム、マリアアザミ、マンガン、ミトコンドリア、ミネラル、ムコ多糖、メラトニン、メシマコブ、メリロートエキス末、モリブデン、野菜粉末、葉酸、ラクトース、リコピン、リノール酸、リポ酸、燐(リン)、ルテイン、レシチン、ロズマリン酸、ローヤルゼリ

一、DHA、EPA等が挙げられる。

[0023] 徐放化剤としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子等が挙げられる。

[0024] 賦形剤としては、例えば、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプンなどのデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビトール、トレハロース、エリスリトールなどの糖・糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

[0025] 崩壊剤としては、例えば、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カルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチなどが挙げられる。

[0026] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、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、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

[0027] 着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

pH緩衝剤としては、クエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝剤などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリオキ

シエチレンポリオキシプロピレングリコールなどが挙げられる。

安定化剤としては、例えば、トコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

[0028] 酸味料としては、例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

香料としては、例えば、メントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。

清涼化剤としては、カンフル及びボルネオールなどのテルペン系化合物（モノテルペンアルコールなど）などの他、この前記テルペン系化合物を含む精油、エッセンス又はパウダー；ペパーミント、スペアミント、クールミントなどの精油、エッセンス又は粉末（パウダー）；前記の精油又はエッセンスを粉末状担体（例えば、デキストリンなど）に吸着させたもの、精油又はエッセンスを賦形材（アラビアガムなど）及び液体基剤（水、アルコールなど）と混合し、粉粒化したものなどが挙げられる。

[0029] 甘味料としては、非糖質系甘味料、糖アルコール及び糖類などが挙げられる。非糖質系甘味料としては、合成甘味料及び天然甘味料のいずれも使用できる。

旨み成分としては、アミノ酸系旨み成分（アミノ酸又はその塩、例えば、グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸塩酸塩、グアニル酸ナトリウム、イノシン酸、イノシン酸ナトリウム、アルギニン-グルタミン酸塩、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、グリシン、アラニンなど）、ペプチド系旨み成分（L-グルタミル-L-グルタミン酸、L-グルタミル-L-セリンなどのジペプチド；トリ-L-グルタミン酸、L-グルタミル-L-グリシル-L-セリンなどのトリペプチドなど）、カルボン酸系旨み成分（コハク酸ナトリウムなどのカルボン酸塩など）などが挙げられる。

さらに鹹味（塩味）を有する甘味増強剤（又は鹹味剤）を含有してもよい。このような甘味増強剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸塩（リン酸水素カリウム、リン酸水素ナトリウムなど）などが例示できる。甘味増強剤（又は鹹味剤）は中性塩、例えば、ナトリウムイオン及び／又は塩素イオン（塩化物イオン）として解離する塩である場合が多い。

[0030] 固形製剤の製造方法は特に制限されない。例えば、主薬に賦形剤や崩壊剤などを添加混合し、これに本発明に係るヒドロキシアルキルセルロースの微粒子を練和し、顆粒機等で造粒し、次いで乾燥、整粒し、これにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を混合して、この混合物を打錠する方法（湿式顆粒打錠法、乾式顆粒打錠法）；主薬、賦形剤および本発明に係るヒドロキシアルキルセルロースの微粒子を混合し、これに滑沢剤を混合して、その混合物を打錠する方法（乾式直接打錠法）；などが挙げられる。

[0031] （コーティング粒子）

本発明のヒドロキシアルキルセルロースはコーティング粒子の製造に用いることができる。当該コーティング粒子は、核粒子と、該核粒子を被覆するコーティング層とを有するものである。該コーティング層は、本発明のヒドロキシアルキルセルロースを含む層である。

[0032] 〈核粒子〉

コーティング粒子に用いられる核粒子は、上記に挙げた有効成分（例えば、医薬や農薬であれば薬物、健康食品用有効成分）そのものからなる粒子であってもよいし、担体と有効成分の混合物からなる粒子であってもよいし、担体表面を有効成分で覆った粒子であってもよいし、有効成分を一切含まない担体からなる粒子であってもよい。核粒子は操作中に型崩れを起こすものでなければ特に制限なく使用できる。

[0033] 核粒子の体積平均一次粒子径の上限は、好ましくは1000 μ m、より好ましくは500 μ m、特に好ましくは100 μ mである。また、核粒子の体積平均一次粒子径の下限値は、通常5 μ m、好ましくは10 μ mである。体積平均一次粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置（たとえば、LDS

A-2400；東日本コンピュータ社製）を用いて、空気圧3.5 kgf/cm²、焦点距離100 mmの条件で測定して得られた粒度分布における積算値50%の粒度D₅₀の値である。また、粒子形状は走査型電子顕微鏡（たとえば、JSM-7330；日本電子社製）で観察することができる。

[0034] 核粒子としては、例えば、丸剤、顆粒剤、散剤、薬物の単結晶、薬物粉末の凝集物、乳糖粒子、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム粒子；製剤領域でコーティング核粒子として市販されている結晶セルロース顆粒、シュクロース球形顆粒、マンニトール球形顆粒などが使用できる。

[0035] 該核粒子は、速放性製剤および放出持続型製剤（徐放性製剤）などの放出制御型製剤であってもよい。核粒子は、慣用の添加剤を含有していてもよい。該添加剤としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、pH緩衝剤、界面活性剤、徐放化剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤、清涼化剤、甘味料、旨み成分、甘味増強剤などが挙げられる。これら添加剤として上記のものが挙げられ、製剤分野において慣用の量が用いられる。

[0036] 核粒子に含有させることができる成分としては、その他に、抗酸化剤又は酸化防止剤、分散剤、懸濁剤、溶解補助剤、増粘剤（カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ゼラチンなどの水溶性高分子；カルボキシメチルセルロースなどのセルロースエーテル類など）、防腐剤又は保存剤（メチルパラベン、ブチルパラベンなどのパラベン類など）、殺菌剤又は抗菌剤（安息香酸ナトリウムなどの安息香酸類など）、帯電防止剤、矯味剤又はマスキング剤、矯臭剤、消泡剤、等張化剤、無痛化剤などが挙げられる。これらの添加剤は1種単独で又は二種以上を組み合わせ使用できる。核粒子の製法は特に制限されず、一般的な造粒方法を採用することができる。

[0037] 〈コーティング層〉

コーティング層におけるヒドロキシアルキルセルロースの含有量は、特に制限されないが、コーティング層中に、好ましくは1～50重量%、より好ましくは3～30重量%である。

- [0038] コーティング層には、好ましくは、薬物粒子がさらに含まれる。
薬物粒子としては、前記において列挙した有効成分の粒子が挙げられる。
薬物粒子の大きさは、特に限定されないが、通常、核粒子よりも小さい大きさである。薬物粒子の体積平均一次粒子径は、好ましくは $0.1\ \mu\text{m}\sim 100\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは $0.5\ \mu\text{m}\sim 50\ \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $1\ \mu\text{m}\sim 10\ \mu\text{m}$ である。
- [0039] コーティング層には、核粒子と薬物粒子との結着力を高める機能を有するもの（結着力向上剤）がさらに含まれていてもよい。例えば、有機脂肪酸（ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸など）、有機脂肪酸のエステル誘導体、高級アルコール（セチルアルコール、ステアリルアルコールなど）、グリセリン脂肪酸エステル（グリセリルモノステアレートなど）、ポリエチレングリコール類（マクロゴール6000など）、天然ワックス（カルナバワックス、ライスワックスなど）などのワックス様物質などが挙げられる。これらのうち、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール高級脂肪酸エステル、高級脂肪酸、高級アルコール、高級アルコールエステルおよび天然ワックスからなる群から選ばれる少なくとも1種が好ましく、ポリエチレングリコールが特に好ましい。結着力向上剤は親水性のものが好ましい。また、結着力向上剤は、融点が $40\sim 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ のものが好ましく、 $50\sim 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ のものが特に好ましい。コーティング層における結着力向上剤の含有量は、特に制限されないが、コーティング粒子中に、 $0.1\sim 20$ 重量%であることが好ましく、 $0.5\sim 15$ 重量%であることがより好ましい。
- [0040] コーティング層には、他のコーティング基剤が含まれていてもよい。該コーティング基剤は、その体積平均粒子径が、好ましくは $0.1\sim 100\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは $0.1\sim 50\ \mu\text{m}$ である。
他のコーティング基剤としては、高分子基剤、無機粉粒、などが挙げられる。また、前記において、核粒子に含有させることができるものとして例示した添加剤を他のコーティング基剤として用いることができる。

[0041] 高分子基剤としては、合成高分子や天然高分子を挙げることができる。具体的には、アクリル系高分子、生体内分解性高分子、ポリビニル系高分子などが挙げられる。

アクリル系高分子としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、メタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマーなどが挙げられる。生体内分解性高分子としては、例えば、L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸、グリコール酸、 ϵ -カプロラクトン、N-メチルピロリドンなどからなるホモポリマー、コポリマー又はこれらポリマーの混合物、ポリカプロラクタム、キチン、キトサンなどが挙げられる。ポリビニル系高分子としては、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、PVAコポリマーなどが挙げられる。

[0042] 高分子基剤としては、腸溶性コーティング基剤、胃溶性コーティング基剤、水不溶性コーティング基剤、徐放性コーティング基剤、水溶性コーティング基剤などの溶出制御基剤を好ましく用いることができる。その中でも水不溶性コーティング基剤が好ましいものとして挙げられる。これら高分子基剤は1種単独で若しくは2種以上を組み合わせる用いることができる。例えば、水不溶性コーティング基剤と腸溶性コーティング基剤との組合せ、および水不溶性コーティング基剤と水溶性コーティング基剤の組合せが好ましいものとして挙げられる。

[0043] 腸溶性コーティング基剤としては、実質的に酸性液下で不溶であり、アルカリ性液下で可溶の高分子が使用できる。例えば、メタアクリル酸コポリマーLD (Eudragit L 30D55 ; エボニック社製)、メタアクリル酸コポリマーL (Eudragit L 100 ; エボニック社製)、メタアクリル酸コポリマーS (Eudragit S 100 ; エボニック社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (AQOAT)、カルボシキメチルエチルセルロース (CMEC)、酢酸フタル酸セルロース (CAP)、ポリビニルアセテートフタレート (PVAP)、セルロースアセテートトリメリテート (CAT)

、アクアテリック（CAP水分散）、ゼインなどが挙げられる。

[0044] 水不溶性コーティング基剤としては、水にほとんど溶解しないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトンなどの有機溶媒に溶解または均一に分散するものが使用できる。例えば、エチルセルロース；シェラックなどの水不溶性天然樹脂；アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS（Eudragit RS；エボニック社製）、メタアクリル酸コポリマーRSPO（Eudragit RSPO；エボニック社製）などの水不溶性アクリル系高分子などが挙げられる。これらのうち、水不溶性アクリル系高分子が好ましい。

水溶性コーティング基剤としては、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、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

[0045] 無機粉粒としては、タルク、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、軟質無水ケイ酸（シリカ）、沈降炭酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、酸化チタンなどが挙げられる。これらのうち、シリカが好ましい。無機粉粒を配合することによって固形製剤の流動性が高くなる。

[0046] 本発明のコーティング粒子は、公知のコーティング方法を用いて、核粒子にコーティング層を被覆させることによって得られる。

コーティング方法としては、造粒ハンドブック（日本粉体工業技術協会編、オーム社）、経口投与製剤の処方設計（京都大学大学院薬学研究科教授橋田充編、薬業時報社）、粒子設計工学（粉体工学会編、産業図書）、粒子設計と製剤技術（粉体工学会製剤と粒子設計部会 部会長 川島嘉明編、薬業時報社）のような刊行物に記載されている方法が挙げられるが、本発明では流動コーティング法が好ましく、特に噴流層コーティング法が好ましい。

[0047] 流動コーティングを行うための装置には、流動層型コーティング装置、噴流層型コーティング装置、および流動転動型コーティング装置がある。これらのうち、噴流層型コーティング装置が特に好ましい。

[0048] 流動層型コーティング装置は、底部が下から吹き上げる空気流が通過可能

なスクリーンで構成されている。スクリーン上に供給された粒子が空気流によって装置内で浮遊、流動化される。流動している粒子層に対してコーティング剤を噴霧する。噴霧方式としては、上部から噴霧する（トップスプレー）方式、下部から噴霧する（ボトムスプレー）方式、サイドから噴霧する（タンジェンシャルスプレー）方式などが挙げられる。これらのうち、トップスプレー方式が一般的である。乾燥はスクリーンの下から吹き上げる空気流によって行われている。

[0049] 噴流層型コーティング装置は、流動層型コーティング装置の内部に筒状の内管（案内管）が備えられており、スクリーンが案内管の下の部分のみから吹き上げるように構成されている。案内管の中を高速で下から吹き上げる空気流によって粒子は上昇し、粒子の噴流層が形成されるようになっている。噴き上げられた粒子は案内管の外側を落下し、底部にすべり落ち、再び空気流で噴き上げられる。スプレーノズルはスクリーン中央部に位置し、上方に向け噴霧される（ボトムスプレー）方式が一般的である。噴霧圧は、0.05～0.5 MPaであることが好ましく、0.1～0.3 MPaであることがより好ましく、0.15～0.2 MPaであることが特に好ましい。噴霧液滴径（ D_{50} ）は、1～30 μm であることが好ましく、3～20 μm であることがより好ましく、8～13 μm であることが特に好ましい。乾燥はスクリーンの下から吹き上げる空気流により行われる。図1は、噴流層型コーティング装置の一例を示す概念図である。

[0050] 流動転動型コーティング装置は、流動層型コーティング装置の底部にスクリーンの代わりに回転円板を組み込み、回転円板の周囲から吹き上げる空気流で粒子を流動させるものである。

[0051] コーティング粒子としての固形製剤では、コーティング後、必要とあれば、フィルムコーティング、糖衣、薄層糖衣、シュガーレス糖衣、シュガーレス薄層糖衣などの別のコーティングを施すこともできる。また、コーティング顆粒、細粒、薬物粒子が得られる場合は、他の賦形剤と共に圧縮成形して錠剤とすることもできる。また、コーティング粒子を、カプセルに充填し、

カプセル剤とすることもできる。更には、そのまま、顆粒剤、細粒剤として分包し、服用することもできる。あるいは、用時溶解型の製剤、口腔内速崩壊錠、徐放性製剤、フィルムシート型製剤、グミ製剤、ゼリー製剤とすることもできる。

実施例

[0052] 次に、実施例を示し、本発明をより具体的に説明する。なお、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

[0053] 実施例 1

20℃、濃度2%水溶液における粘度が2.2 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースを濃度15%で水に溶解させた。この水溶液を熱して約62℃にした。ヒドロキシプロピルセルロースの一部がゲル化し析出した。上澄み液を分取した。上澄み液を水で希釈して、濃度2%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を得た。20℃における粘度は1.70 mPa・sであった。上記上澄み液から水を除去して、ヒドロキシプロピルセルロースを得た。

[0054] 実施例 2

加温温度を58℃に変えた以外は実施例1と同じ方法で、20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.84 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースを得た。

[0055] 実施例 3

加温温度を55℃に変えた以外は実施例1と同じ方法で、20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.93 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースを得た。

[0056] コーティング粒子の評価を以下の方法で行った。

(凝集率)

CCSSコーティング粒子の粒度分布を電磁振動篩器（筒井理化学器械社製、サンプル仕込み量1g）を用いて測定した。デジタルマイクロスコープで各フラクションの粒子を観察したところ、篩下積算%の対数正規確率プロ

ットにおける屈曲点以上のフラクションにおいて凝集物が認められた。そこで、屈曲点以上に篩い分けられた粒子量の粒子全量に占める割合を凝集率とした。

[0057] (ドラッグレイヤリング効率)

CCSSコーティング粒子10mgを、容量100mlのメスフラスコに入れ、これに精製水を注ぎ入れた。CCSSを溶解抽出した。次いで精製水で100mlにメスアップした。この溶液を0.1μmのメンブランフィルターにてろ過した。紫外可視吸光度計(UV-150-02、島津製作所製)を用いて測定波長363nmにおけるろ液の吸光度を測定した。事前に作成した検量線に基き、測定された吸光度からCCSSの含有率を算出した。ドラッグレイヤリング効率は、コーティング操作で得られたコーティング粒子の全質量に、前記で算出されたCCSS含有率を乗算し、それをコーティング操作に仕込んだCCSSの全質量で除算することで求めた。

[0058] (スプレー液滴径)

スプレー液を所定の噴霧圧で室温の開放環境下に噴霧させた。レーザー光散乱式粒度分布測定装置(LDSA-2400A、東日コンピュータアプリケーションズ社製)を用いてスプレーガン先端から40mmの位置で噴霧液滴を測定した。3回測定しその平均値を求めた。

[0059] 実施例4

実施例1で得られた20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.70mPa・sのヒドロキシプロピルセルロース1.5重量部を蒸留水80重量部に溶解させ、この溶液にカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(CCSS、平均粒子径4μm、三和ケミカル社製)4重量部を分散させてスプレー液(SL)を得た。

一次粒子径63~75μmの乳糖50重量部を図1に示す噴流層コーティング装置(案内管の長さ170mm、排気用ブロワー周波数12Hz)に仕込み、温度65℃の空気(Air)を0.15m³/分で、前記スプレー液(SL)を1.4ml/分で、装置の下から所定噴霧圧で噴霧させた。排気温

度は26～30℃であった。

以上のコーティング操作によって、CCSSコーティング粒子を得た。評価結果を図2～5に示す。

[0060] 比較例1

20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.70 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースに代えて20℃、濃度2%水溶液における粘度が2.68 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースを用いた以外は、実施例4と同じ方法でCCSSコーティング粒子を得た。評価結果を図2～5に示す。

[0061] 比較例2

20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.70 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースに代えて重量平均分子量約10000の低粘度ポリビニルピロリドン（PVP-10、シグマアルドリッチ社製）を用いた以外は、実施例4と同じ方法でCCSSコーティング粒子を得た。評価結果を図2～5に示す。

[0062] 比較例3

20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.70 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースに代えて重量平均分子量約40000の高粘度ポリビニルピロリドン（PVP-40T、シグマアルドリッチ社製）を用いた以外は、実施例4と同じ方法でCCSSコーティング粒子を得た。評価結果を図2～5に示す。

[0063] 図2はコーティング粒子の収率を示す図である。実施例4および比較例1～3のいずれも、収率は概ね90%以上であった。製品ロスは、チャンバー外への漏出と、バグフィルターの通過によるものと考えられる。比較例3では、噴霧圧0.19 MPaにおいて案内管への付着による製品ロスが発生した。これは、高圧噴霧器のもとで生じるジェット気流によって核粒子が過剰に吹き上がり、案内管内を流動している核粒子の量が不足し、核粒子と接触するはずであった噴霧液滴が案内管に過剰に付着したためであると考えられる。

[0064] 図3は粒子の凝集率を示す図である。噴霧圧が増加するほど、凝集率が減少する傾向にあった。いずれの噴霧圧においても、比較例1～3のコーティング粒子に比べ、実施例4のコーティング粒子は凝集が少なかった。図5は、噴霧液滴径を示す図である。噴霧圧が高くなるほど液滴径が小さくなることが判る。図3と図5とを対比させると、液滴径と凝集率とに相関があることがわかる。すなわち、液滴径が小さいほど凝集率が小さくなる傾向がある。濃度一定のもとでは、液滴径が大きいほど、その中に含まれるバインダーの量が増える。そのため、粒子同士の架橋が進みやすく凝集が促進されると考えられる。

[0065] 図4はドラッグレイヤリング効率を示す図である。比較例2と比較例3との対比では、高粘度ポリビニルピロリドンを用いた方が、低粘度ポリビニルピロリドンを用いたものよりも、ドラッグレイヤリング効率が高かった。

ところが、実施例4と比較例1との対比では、本発明に係る低粘度ヒドロキシプロピルセルロースを用いた方が、高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを用いたものよりも、ドラッグレイヤリング効率が高かった。

[0066] 実施例5

実施例1で得られた20℃、濃度2%水溶液における粘度が1.70 mPa・sのヒドロキシプロピルセルロースを蒸留水に溶解させ、濃度8%のHPC水溶液を得た。

乳糖（DMV製、Pharmatose、200M）210重量部およびコーンスターチ（日本食品化工（株）コーンスターチW）90重量部を転動流動型造粒装置（フロイント産業（株）製、SPIR-A-FLOW MINI型）に入れ、上記で得られたHPC水溶液112.5重量部を流量5 ml/分、スプレー圧1 kg/cm²、ローター回転数300 rpm、給気温度70.5～72.0℃で噴霧しながら、造粒温度30.3～40.0℃で造粒した。平均粒子径D₅₀が89 μmの粒子が得られた。

この粒子をロータリー打錠機（菊水製作所社製VELA5 0312SS 2MZ）を用いて、打錠圧10 KN、打錠回転速度10 rpmの条件で圧縮

成形して、直径 8 mm、錠剤重量 200 mg のレンズ型形状の錠剤を得た。得られた錠剤の硬度および崩壊時間の評価結果を表 1 に示す。

[0067] 比較例 4

20℃、濃度 2%水溶液における粘度が 1.70 mPa・s のヒドロキシプロピルセルロースに代えて 20℃、濃度 2%水溶液における粘度が 2.69 mPa・s のヒドロキシプロピルセルロースを用いた以外は、実施例 5 と同じ手法で、平均粒子径 D_{50} が 107 μm の粒子を得た。この粒子を用いて実施例 5 と同じ手法で錠剤を得た。得られた錠剤の硬度および崩壊時間の評価結果を表 1 に示す。

[0068] [表1]

表 1

	錠剤硬度 (Kg)	崩壊時間 (分)
実施例 5	10.1	4.3
比較例 4	9.5	5.4

[0069] なお、錠剤硬度は、錠剤硬度計（ERWEKA社、型式TBH28）を用いて測定した。崩壊時間は、崩壊試験機（富山産業（株）社、型式NT-2）を用いて日本薬局方崩壊試験に準じた方法（試験水：水、37℃）で評価した。

[0070] 実施例 4 ならびに比較例 1～3 の結果から、本発明のヒドロキシアルキルセルロースを用いて得られるコーティング粒子は、凝集率が低く且つドラッグレイヤリング効率が高いことがわかる。

また、実施例 5 ならびに比較例 4 の結果から、本発明のヒドロキシアルキルセルロースを用いた錠剤は、高硬度でありながら、崩壊時間を短くできることがわかる。

符号の説明

[0071] 1：核粒子

2 : 案内管

3 : 噴流流動層

4 : ノズル

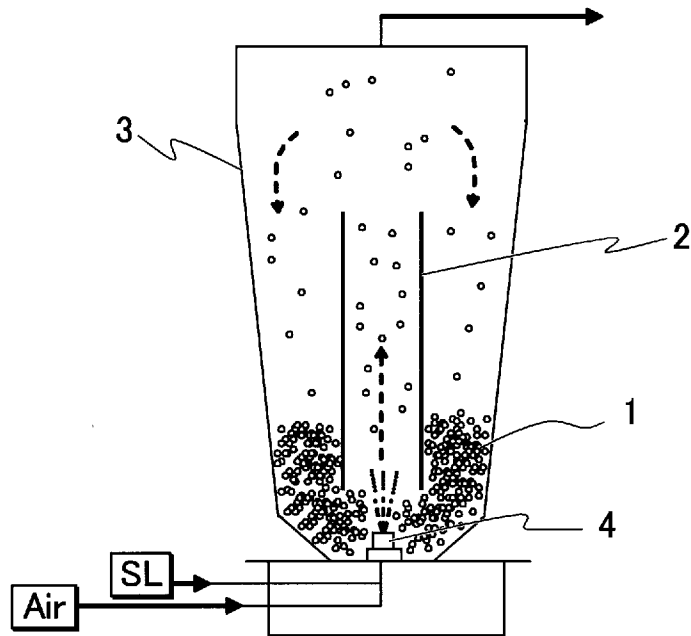
S L : スプレー液

A i r : 空

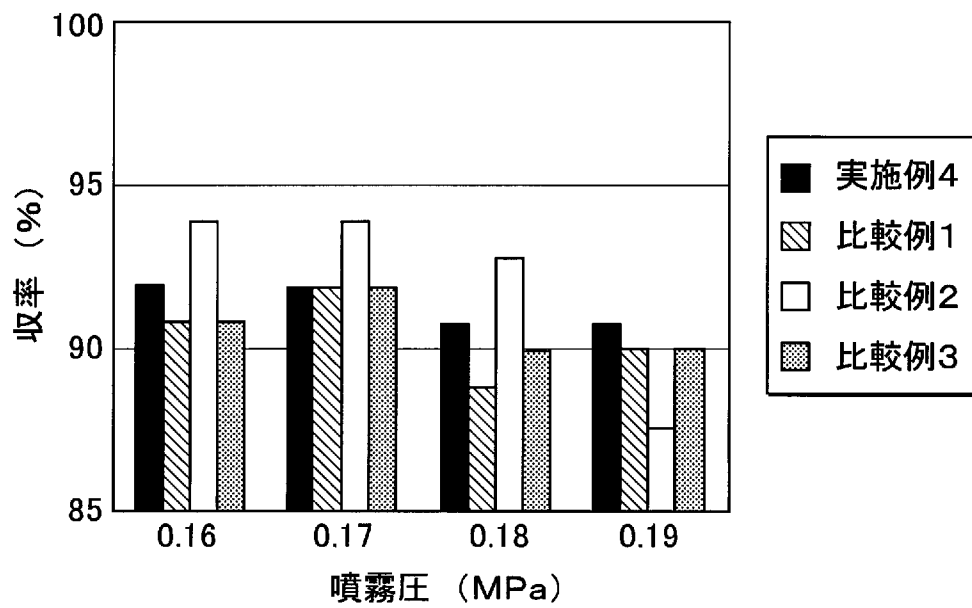
請求の範囲

- [請求項1] 20℃濃度2%水溶液における粘度が1.10～1.95 mPa・sであるヒドロキシアルキルセルロース。
- [請求項2] 請求項1に記載のヒドロキシアルキルセルロースを含有してなる固形製剤。
- [請求項3] 前記固形製剤が錠剤であることを特徴とする請求項2に記載の固形製剤。
- [請求項4] 前記固形製剤におけるヒドロキシアルキルセルロースの含有量が、1～30重量%であることを特徴とする請求項2に記載の固形製剤。
- [請求項5] 核粒子と、該核粒子を被覆するコーティング層とを有し、
前記コーティング層が20℃濃度2%水溶液における粘度が1.10～1.95 mPa・sであるヒドロキシアルキルセルロースを含有することを特徴とするコーティング粒子。
- [請求項6] 前記核粒子の体積平均一次粒子径が、5～1000 μmであることを特徴とする請求項5に記載のコーティング粒子。
- [請求項7] 前記コーティング層におけるヒドロキシアルキルセルロースの含有量が、1～50重量%であることを特徴とする請求項5に記載のコーティング粒子。
- [請求項8] 前記コーティング層が薬物粒子をさらに含有することを特徴とする請求項5に記載のコーティング粒子。
- [請求項9] 前記薬物粒子の体積平均一次粒子径が核粒子の体積平均一次粒子径より小さいことを特徴とする請求項8に記載のコーティング粒子。

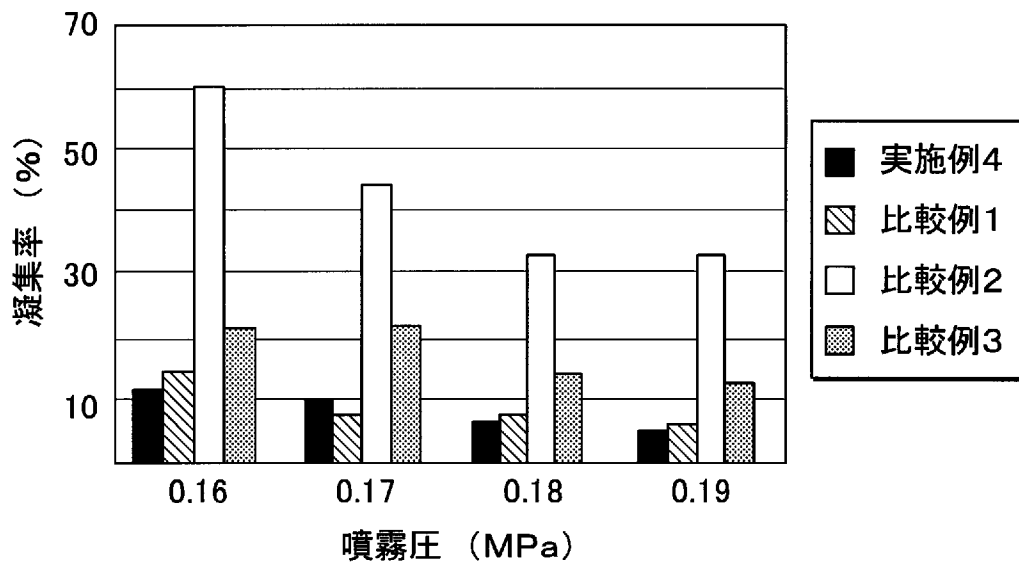
[図1]



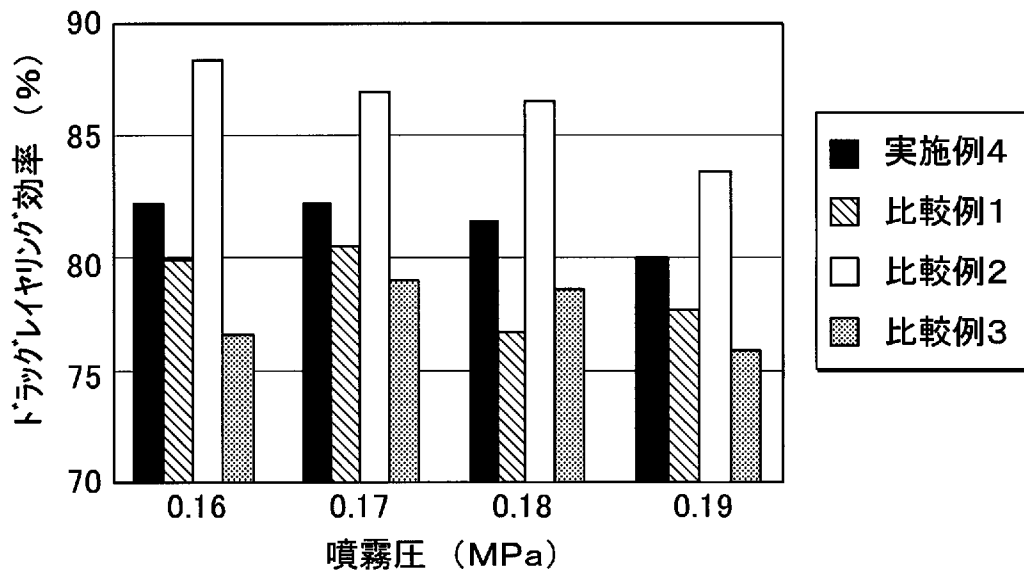
[図2]



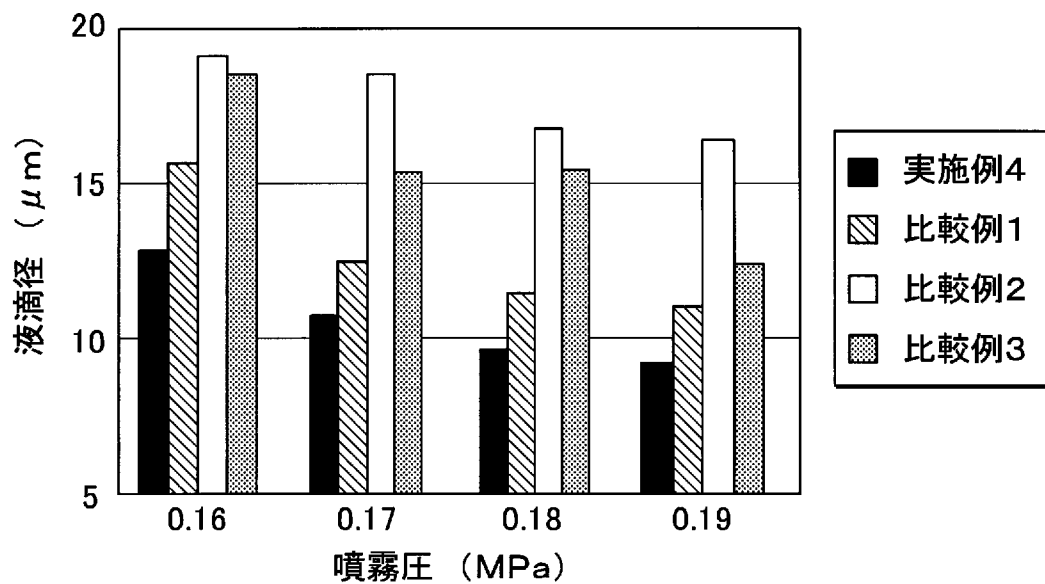
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/077778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B11/08 (2006.01) i, A61K9/20 (2006.01) i, A61K47/38 (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)

C08B11/08, A61K9/20, A61K47/38

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JDREAMII), JMEDPLUS (JDREAMII), JST7580 (JDREAMII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/061815 A1 (UNION CARBIDE CHEMICALS & PLASTICS TECHNOLOGY L.L.C.), 14 May 2009 (14.05.2009), claims; examples; page 6, lines 6 to 7 & EP 2209811 A1 & US 2010/0307379 A1	1-9
A	WO 2005/027876 A1 (RANBAXY LABORATORIES LTD.), 31 March 2005 (31.03.2005), entire text & EP 1696889 A1	1-9
A	WO 2009/157564 A1 (Asahi Kasei Chemicals Corp.), 30 December 2009 (30.12.2009), entire text (Family: none)	1-9

 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
20 December, 2011 (20.12.11)Date of mailing of the international search report
10 January, 2012 (10.01.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C08B11/08(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/38(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 (IPC))
 Int.Cl. C08B11/08, A61K9/20, A61K47/38

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 1971-2011年
 日本国実用新案登録公報 1996-2011年
 日本国登録実用新案公報 1994-2011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)
 CAplus(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

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 2009/061815 A1 (UNION CARBIDE CHEMICALS & PLASTICS TECHNOLOGY LLC) 2009.05.14, CLAIMS, EXAMPLES, 第6頁第6～7行 & EP 2209811 A1 & US 2010/0307379 A1	1-9
A	WO 2005/027876 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 2005.03.31, 全文 & EP 1696889 A1	1-9
A	WO 2009/157564 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 2009.12.30, 全文 (ファミリーなし)	1-9

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
 20.12.2011

国際調査報告の発送日
 10.01.2012

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 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)
 大野 晃
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492