

(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
2015 年 4 月 9 日(09.04.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/050209 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/076413
- (22) 国際出願日: 2014 年 10 月 2 日(02.10.2014)
- (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 2013-209151 2013 年 10 月 4 日(04.10.2013) JP
- (71) 出願人: 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: 津江 晋一郎(TSUE Shinichiro); 〒9492392 新潟県上越市中郷区藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP). 霜鳥 武司(SHIMOTORI Takeshi); 〒9492392 新潟県上越市中郷区藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP). 伊藤 彰彦(ITO Akihiko); 〒9492392 新潟県上越市中郷区藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP). 竹内洋文(TAKEUCHI Hirofumi); 〒5020006 岐阜県岐阜市栗野西 7 丁目 9 1 番地 Gifu (JP). 竹内 淑子(TAKEUCHI Yoshiko); 〒5020006 岐阜県岐阜市栗野西 7 丁目 9 1 番地 Gifu (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING TABLETS

(54) 発明の名称: 錠剤の製造方法

(57) Abstract: The present invention provides a method for producing tablets, which comprises: a granulation step for producing a granulated powder that contains a hydroxyalkyl cellulose, a disintegrant and a flavoring agent; and a tableting step for forming a mixture, which is obtained by mixing the granulated powder with at least one agent that is selected from the group consisting of a lubricant, a fluidizer, a disintegrant and a coloring agent, into tablets.

(57) 要約: 本発明は、ヒドロキシアルキルセルロース、崩壊剤および矯味剤を含有する造粒粉を製造する造粒工程と、前記造粒粉と、滑沢剤、流動化剤、崩壊剤および着色剤からなる群より選ばれる少なくとも一つとを混合して得られる混合物を打錠成形する打錠工程とを含む錠剤の製造方法を提供する。



WO 2015/050209 A1

明 細 書

発明の名称：錠剤の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は錠剤の製造方法に関する。より詳細に、本発明は、錠剤原料混合物の流動性が良好で、且つ硬度や崩壊性などの特性に優れる錠剤を製造する方法に関する。

本願は、2013年10月4日に、日本に出願された特願2013-209151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] 錠剤の製造法として直接打錠法が知られている。この直接打錠法は、有効成分と、賦形剤などの他の成分とからなる混合物を直接打錠して錠剤を製造する方法である。直接打錠法は混合工程と打錠工程の2つの工程で錠剤が調製できるので簡便である。ところが、有効成分とその他成分とからなる混合物の流動性が低い場合には、打錠機のホッパーから該混合物が流出せず、打錠ができなかったり、キャッピングによる収率の低下、錠剤の重量偏差が著しく大きくなるなどの不都合が生じたりすることがある。たとえば、矯味剤として使用されるエリスリトールは、圧縮成形性が悪く、流動性も悪いので、有効成分とエリスリトールとを含む混合物を直接打錠して錠剤を製造するのが困難であった。

[0003] 錠剤原料混合物の流動性などに影響されずに錠剤を製造するための手法として、特許文献1は、エリスリトール、乳糖などの矯味剤と、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、カルメロースカリウムからなる群より選ばれる少なくとも一つの結合剤の粉体とを混合し、該混合物に還元麦芽糖水アメの水溶液を噴霧する湿式造粒法により造粒物を得；この造粒物と、有効成分と、賦形剤と、崩壊剤と、流動化剤と、滑剤とを混合し、得られた混合物を直接打錠することを含む速崩壊性錠剤の製造方法を開示している。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：WO 2007/119792 A1

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、錠剤原料混合物の流動性が良好で、且つ硬度や崩壊性などの特性に優れる錠剤を製造する方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 前記目的を達成するために鋭意検討した結果、以下の態様の本発明を完成するに至った。

[0007] 〔1〕ヒドロキシアルキルセルロース、崩壊剤および矯味剤を含有する造粒粉を製造する造粒工程と、

前記造粒粉と、滑沢剤、流動化剤、崩壊剤および着色剤からなる群より選ばれる少なくとも一つとを混合して得られる混合物を打錠成形する打錠工程とを含む錠剤の製造方法。

〔2〕前記ヒドロキシアルキルセルロースが、ヒドロキシプロピルセルロースである、〔1〕に記載の製造方法。

[0008] 〔3〕前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコーンスターチからなる群より選ばれる少なくとも一つである、〔1〕または〔2〕に記載の製造方法。

〔4〕前記造粒粉が、75 μ mの篩を通過しなかったものである、〔1〕～〔3〕のいずれかひとつに記載の製造方法。

〔5〕前記造粒粉が、600 μ m篩を通過するものである、〔1〕～〔4〕のいずれかひとつに記載の製造方法。

〔6〕前記造粒粉が、乾式造粒によって製造されたものである、〔1〕～〔5〕のいずれかひとつに記載の製造方法。

〔 7 〕 前記造粒工程、または前記打錠工程において、薬効成分を加えることを含む、〔 1 〕 ～ 〔 6 〕 のいずれかひとつに記載の製造方法。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、錠剤原料混合物の流動性が良好で、且つ硬度や崩壊性などの特性に優れる錠剤を簡便に製造することができる。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の錠剤の製造方法は、ヒドロキシアルキルセルロース、崩壊剤および矯味剤を含有する造粒粉を製造する造粒工程と、滑沢剤、流動化剤、崩壊剤および着色剤からなる群より選ばれる少なくとも一つと、必要に応じて薬効成分とを混合して得られる混合物を打錠成形する打錠工程とを含む。

[0011] 本発明に用いられる造粒粉は、ヒドロキシアルキルセルロース、崩壊剤および矯味剤を含有して成るものである。

[0012] ヒドロキシアルキルセルロースは、WO 2 0 1 1 / 0 6 5 3 5 0 などに記載の公知の方法に従って製造することができる。具体的には、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ることができる。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 1 以上の自然数である。

[0013] 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。

[0014] 本発明に用いられるヒドロキシアルキルセルロースは、錠剤の強度および崩壊性の観点から、ヒドロキシアルキル基の含有量が、好ましくは 4 0 ～ 8 0 質量%、より好ましくは 5 3 ～ 7 8 質量%である。ヒドロキシアルキル基

の含有量は、USP 24（米国薬局方）による方法や、特開2002-207030号公報に記載の方法に準じた方法によって求めることができる。

[0015] 本発明に用いられるヒドロキシアルキルセルロースは、2%水溶液の20℃における粘度が、好ましくは2.0~20.0 mPa・s、より好ましくは2.0~2.9 mPa・sである。粘度は第十六改正日本薬局方にに基づき測定される。

[0016] 本発明に用いられるヒドロキシアルキルセルロースは粒状になったものが好ましい。本発明に好ましく用いられるヒドロキシアルキルセルロース粒子は、体積基準累積粒度分布における10%粒子径（D10）が、好ましくは10 μm以下、より好ましくは2~10 μm、さらに好ましくは3~9 μmである。また体積基準累積粒度分布における90%粒子径（D90）が、好ましくは30~60 μm、より好ましくは30~50 μm、さらに好ましくは30~40 μmである。さらに（D90-D10）/D50の比は、好ましくは0.1~7、より好ましくは0.5~5、さらに好ましくは1~3である。ヒドロキシアルキルセルロース粒子の粒度分布は、例えば、分級や粉碎、噴霧乾燥などにより調整することができる。好ましくは、超音波篩による分級、ジェットミルによる粉碎により、上記の体積基準累積粒度分布を有するヒドロキシアルキルセルロース粒子を得ることができる。なお、体積基準累積粒度分布は、レーザー回折式粒度分布測定装置（例えば、東日本コンピュータ社製「LDSA-2400」）を用いて、空気圧3.0 kgf/cm²、焦点距離100 mmの条件で測定したものである。

[0017] 造粒粉に含有されるヒドロキシアルキルセルロースの量は、特に制限されないが、造粒粉の流動性、錠剤の保存安定性および崩壊性の観点から、好ましくは0.5~10質量%、より好ましくは1~5質量%、特に好ましくは2~5質量%である。

[0018] 造粒粉に含有される矯味剤は、薬効成分の苦味などを紛らして、錠剤を飲みやすくするために添加されるものである。具体的には、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、乳糖、ショ糖などが挙げられる。本発明に用

いられる矯味剤は粒状になったものが好ましい。矯味剤の体積基準50%粒子径は、特に制限されないが、好ましくは5～30 μ mである。造粒粉に含有させる矯味剤の量は、好ましくは90～99.5質量%、より好ましくは95～99質量%である。

[0019] 造粒粉に含有される崩壊剤は、口腔内における崩壊性を制御する役割をなすものである。具体的には、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、コーンスターチ、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。本発明に用いられる崩壊剤は粒状になったものが好ましい。崩壊剤の体積基準50%粒子径は、特に制限されないが、好ましくは5～30 μ mである。造粒粉に含有させる崩壊剤の量は、好ましくは1～10質量%、より好ましくは3～8質量%である。

[0020] 造粒粉の調製法は、特に制限されないが、乾式造粒法が好ましい。乾式造粒法による造粒粉の調製は、ヒドロキシアルキルセルロース、矯味剤および必要に応じて崩壊剤を乾式混合し、該混合物を圧縮することによって行うことができる。圧縮には、例えば、ローラーコンパクター等の圧縮造粒機等が用いられる。ロール圧力は好ましくは3～11MPaである。また粉体供給スクリー回転速度は好ましくは1～7rpmである。ロール圧力を調整することで、目的とするゆるめ嵩密度の造粒粉を得ることができる。本発明に用いられる造粒粉のゆるめ嵩密度は、好ましくは0.5～0.7g/cm³である。ゆるめ嵩密度は、造粒粉を自然落下させた状態での充填密度である。ローラー圧縮により得られるフレークを、解砕および整粒して、目的とする大きさの造粒粉を得ることができる。造粒粉は、流動性の観点から、75 μ m篩を通過しなかったものが好ましい。また、造粒粉は、打錠成形可能であればその大きさの上限に制限はないが、600 μ m篩を通過するものであることが好ましい。

[0021] 本発明の製造方法に用いられる薬効成分は、錠剤に含ませることができるものであれば特に制限されない。薬効成分は用途に適したものが必要に応じ

て用いられる。

薬効成分としては、滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、抗アレルギー薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、抗不整脈薬、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、抗高脂血症剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、抗糖尿病剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬、鎮うん剤、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤、アルツハイマー病治療薬などが挙げられる。これらは1種単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0022] 滋養強壮保健薬としては、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- α -トコフェロールなど）、ビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB2（酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB12（酢酸ヒドロキソコバラミンなど）などのビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが挙げられる。

[0023] 解熱鎮痛消炎薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、d- α -マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。

[0024] 向精神病薬としては、例えば、クロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシ

ド、ジアゼパムなどが挙げられる。抗うつ薬としては、例えば、イミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。催眠鎮静薬としては、例えば、エスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。鎮痙薬としては、例えば、臭化水素酸スコポラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパベリンなどが挙げられる。中枢神経作用薬としては、例えば、シチコリン、ロチレニンなどが挙げられる。脳代謝改善剤としては、例えば、ビンポセチン、塩酸メクロフェノキセートなどが挙げられる。抗てんかん剤としては、例えば、フェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。交感神経興奮剤としては、例えば、塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

[0025] 胃腸薬としては、例えば、ジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼA P 3、リパーゼA P、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩酸ペルペリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが挙げられる。制酸剤としては、例えば、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、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、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。抗潰瘍剤としては、例えば、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

[0026] 鎮咳去痰剤としては、例えば、塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。鎮吐剤としては、例えば、塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。呼吸促進剤としては、例えば、酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。気管支拡張剤としては、例えば、テオフィリン、硫酸サルブタノールなどが挙げられる。抗アレルギー薬としては、例えば、アンレキサノクス、セラトロダストなどが挙げられる。

[0027] 歯科口腔用薬としては、例えば、オキシテトラサイクリン、トリウムシロニアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが挙げられる。抗

ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、d-1-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。強心剤としては、例えば、カフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。抗不整脈薬としては、例えば、塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

[0028] 利尿薬としては、例えば、イソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、例えば、塩酸デラプリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタン シレキセチル、メチルドーパ、ロサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、ポミサルタン、リピサルタン、フォラサルタンなどが挙げられる。

[0029] 血管収縮剤としては、例えば、塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、例えば、塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ベラパミルなどが挙げられる。末梢血管拡張薬としては、例えば、シンナリジンなどが挙げられる。抗高脂血症剤としては、例えば、セリバスタンチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウムなどが挙げられる。利胆剤としては、例えば、デヒドロコール酸、トレピブトンなどが挙げられる。抗生物質としては、例えば、セファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸セフォチアム、塩酸セフォゾプラン、塩酸セフメノキシム、セフスロジンナトリウムなどのセフェム系抗生物質；アンピシリン、シクラシリン、スルベニシリンナトリウム、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤；カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系抗生物質；ペネム系抗生物質およびカルバペネム系抗生物質などが挙げられる。

[0030] 化学療法剤としては、例えば、塩酸スルファメチゾール、チアゾスルホンなどが挙げられる。抗糖尿病剤としては、例えば、トルブタミド、ボグリボース、（塩酸）ピオグリタゾン、トログリタゾン、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。骨粗しょう症用剤としては、例えば、イプリフラボンなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬としては、例えば、メ

トカルバモールなどが挙げられる。鎮うん剤としては、例えば、塩酸メクリジン、ジメンヒドリナートなどが挙げられる。

[0031] ホルモン剤としては、例えば、リオチロニンナトリウム、リン酸デキメタゾンナトリウム、プレドニゾロン、オキセンドロン、酢酸リユープロレリンなどが挙げられる。アルカロイド系麻薬としては、例えば、アヘン、塩酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。サルファ剤としては、例えば、スルファミン、スルファメチゾールなどが挙げられる。痛風治療薬としては、例えば、アロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。血液凝固阻止剤としては、例えば、ジクマロールなどが挙げられる。抗悪性腫瘍剤としては、例えば、5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。アルツハイマー病治療薬としては、例えば、イデベノン、ビンポセチンなどが挙げられる。

[0032] 薬効成分は、その味や、臭気などをマスクするために、または腸溶化あるいは徐放化などのために、コーティングされていてもよい。コーティング剤としては、例えば、腸溶性ポリマー、胃溶性ポリマー、水溶性ポリマー、難溶性ポリマー、ワックスなどが挙げられる。

[0033] 本発明の製造方法に用い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、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルナウバロウ、硬化植物油、ミネラルオイル、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル（例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、ベヘニン酸、エルカ酸）などが挙げられる。

本発明の製造方法に用い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、タルクなどが挙げられる。

[0034] 本発明の製造方法に用いられる崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

本発明の製造方法に用いられる着色剤としては、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。

[0035] 本発明の製造方法においては、前述の造粒粉と、薬効成分と、滑沢剤、流動化剤、崩壊剤および着色剤からなる群より選ばれる少なくとも一つとを混合して混合物を調製するが、該混合物には、さらに賦形剤、結合剤、徐放化剤、pH調整剤、pH緩衝剤、界面活性剤、安定化剤、酸味料、香料、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てもよい。

[0036] 賦形剤としては、例えば、オリゴ糖（例えば、ラクトース）、糖類、スターチ、加工デンプン、糖アルコール（例えば、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、ラクチトール）、無機塩、硫酸カルシウム、アルミニウムおよびマグネシウムシリケート錯体および酸化物などが挙げられる。無機塩の賦形剤の例は、第二リン酸カルシウム二水和物のようなリン酸塩または硫酸塩などが挙げられる。

[0037] 結合剤としては、例えば、ポビドン、ラクトース、スターチ、加工デンプン、糖類、アラビアゴム、トラガントゴム、グアーガム、ペクチン、ワックス系結合剤、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリビドン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0038] 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などが挙げられる。

[0039] pH調整剤としては、製剤技術の分野で通常使用されるものであれば使用でき、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、酒

石酸などの有機酸、またはこれらの塩などが挙げられる。

pH緩衝剤としては、アミン系緩衝剤および炭酸塩系緩衝剤などが挙げられる。

界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、硬化油、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールなどが挙げられる。

[0040] 安定化剤としては、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。

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

香料としては、ストロベリーを含む種々の果実香料並びにヨーグルト香料、レモン油、オレンジ油、メントールなどが挙げられる。

清涼化剤としては、メントール、カンフルおよ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)などが挙げられる。

[0041] 甘味料としては、人工および天然甘味料、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、糖の甘味料(例えば、キシロース、リボース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、デキストロース、スクロース、マルトース、部分加水分解デンプン(例えば、マルチトールのシロップ)、粉あめ(corn syrup solid))、および糖アルコール(例えばソルビトール、キシリトール、マンニトール、グリセリン)ならびに、それらの組み合わせが挙げられる。

旨み成分としては、グルタミン酸、イノシン酸又はその塩などが挙げられる。

甘味増強剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、有機酸塩およびリン酸塩などが挙げられる。

[0042] 打錠成形に供される混合物は、所定量の各成分を、常法に従って、例えば、混合機を用いて混合することによって得られる。混合時間は、好ましくは

5～40分間、より好ましくは5～30分間である。

得られた混合物は、公知の装置を用いて打錠成形される。打錠成形時の圧力は、好ましくは3～30kN/cm²、より好ましくは10～20kN/cm²、さらに好ましくは10～15kN/cm²である。

実施例

[0043] 以下、実施例および比較例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、これらの実施例および比較例は、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

[0044] 錠剤の原材料として、以下のとおりの特性を有するものを用いた。

エリスリトール：体積基準10%粒子径8μm、体積基準50%粒子径17μm、体積基準90%粒子径30μm

ヒドロキシプロピルセルロース：体積基準10%粒子径6.5μm、体積基準50%粒子径17μm、体積基準90%粒子径35μm、2%水溶液の20℃における粘度2.6mPa·s、ヒドロキシアルキル基の含有量63質量%（日本曹達社製）

シリカ：サイシリア350（富士シリシア社製）

[0045] 錠剤の特性を以下の方法で測定した。

（硬度）

ロードセル式錠剤硬度計（PC-30 岡田精工社製）を用いて、錠剤10錠について測定した。それら測定値の算術平均と変動係数を算出した。

（摩損度）

錠剤30錠を摩損度試験機（径27cm、TFT-1200、富山産業（株）社製）に入れ、100回転させた後に測定した。

（崩壊時間）

第十五改正日本薬局方崩壊試験法に準じて37℃の精製水中で錠剤が完全に崩壊するまでの時間を、錠剤6錠についてそれぞれ測定した。それら測定値の算術平均と変動係数を算出した。

[0046] 実施例1

エリスリトール97質量部、ヒドロキシプロピルセルロース1質量部、お

よびクロスポビドン 2 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 96 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 1 質量部、クロスポビドン 2 質量部、およびシリカ 0.5 質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ で打錠して錠剤 A（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤 A は、硬度 5.9 kgf 、硬度変動係数 $[n=10]$ 6.7、摩損度 1.02%、崩壊時間 0.36 分、崩壊時間変動係数 $[n=6]$ 9.6、厚さ 3.22 mm 、重量 201.44 mg であった。

[0047] 実施例 2

エリスリトール 97 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 1 質量部、およびクロスポビドン 2 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 95 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2 質量部、クロスポビドン 2 質量部、およびシリカ 0.5 質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ で打錠して錠剤 B（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤 B は、硬度 6.2 kgf 、硬度変動係数 $[n=10]$ 7.4、摩損度 0.78%、崩壊時間 0.36 分、崩壊時間変動係数 $[n=6]$ 9.6、厚さ 3.20 mm 、重量 201.36 mg であった。

[0048] 実施例 3

エリスリトール 96 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2 質量部、お

よびクロスポビドン2質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 10 kN/cm^2 にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉97質量部、クロスポビドン2質量部、およびシリカ0.5質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム0.5質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 10 kN/cm^2 で打錠して錠剤C（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤Cは、硬度 5.6 kgf 、硬度変動係数 $[n=10]$ 8.5、摩損度1.11%、崩壊時間0.35分、崩壊時間変動係数 $[n=6]$ 9.8、厚さ 3.28 mm 、重量 207.15 mg であった。

[0049] 実施例4

エリスリトール96質量部、ヒドロキシプロピルセルロース2質量部、およびクロスポビドン2質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 10 kN/cm^2 にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉96質量部、ヒドロキシプロピルセルロース1質量部、クロスポビドン2質量部、およびシリカ0.5質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム0.5質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 10 kN/cm^2 で打錠して錠剤D（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤Dは、硬度 6.2 kgf 、硬度変動係数 $[n=10]$ 7.8、摩損度1.00%、崩壊時間0.43分、崩壊時間変動係数 $[n=6]$ 10.5、厚さ 3.24 mm 、重量 204.58 mg であった。

[0050] 実施例5

エリスリトール80.75質量部、ヒドロキシプロピルセルロース2.5

5 質量部、およびクロスボビドン 1.70 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 85 質量部、イブプロフェン 10 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2 質量部、クロスボビドン 2 質量部、およびシリカ 0.5 質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA 5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ で打錠して錠剤 E（錠剤質量 200 mg）を得た。

製造直後の錠剤 E の硬度、重量、錠剤厚、摩損度、崩壊時間を表 1 に示す。

[0051] 実施例 6

エリスリトール 80.75 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2.5 質量部、イブプロフェン 10 質量部、およびクロスボビドン 1.70 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 95 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2 質量部、クロスボビドン 2 質量部、およびシリカ 0.5 質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA 5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ で打錠して錠剤 F（錠剤質量 200 mg）を得た。

製造直後の錠剤 F の硬度、重量、錠剤厚、摩損度、崩壊時間を表 1 に示す。

[0052] 比較例 1

エリスリトール 98 質量部、およびヒドロキシプロピルセルロース 2 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 96 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 1 質量部、およびクロスポビドン 3 質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ で打錠して錠剤 G（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤 G は、硬度 4.36 kgf 、硬度変動係数 $[n=10]$ 11.3、摩損度 1.77%、崩壊時間 1.35 分、崩壊時間変動係数 $[n=6]$ 10.9、厚さ 3.19 mm 、重量 209.54 mg であった。

[0053] 比較例 2

エリスリトール 98 質量部、およびクロスポビドン 2 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 94 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 3 質量部、クロスポビドン 2 質量部、およびシリカ 0.5 質量部を混ぜ合わせた。該混合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ で打錠して錠剤 H（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤 H は、硬度 7.1 kgf 、硬度変動係数 $[n=10]$ 6.1、摩損度 0.68%、崩壊時間 0.31 分、崩壊時間変動係数 $[n=6]$ 23.3、厚さ 3.22 mm 、重量 203.15 mg であった。

[0054] 比較例 3

エリスリトール 98 質量部、およびクロスポビドン 2 質量部を混ぜ合わせた。該混合物をローラーコンパクターで、 $10\text{ kN}/\text{cm}^2$ にて圧縮した。圧縮された混合物を解砕し、次いで $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩と $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩とで分級し、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 篩上に残った造粒粉を回収した。

回収された造粒粉 95 質量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2 質量部、クロスポビドン 2 質量部、およびシリカ 0.5 質量部を混ぜ合わせた。該混

合物にステアリン酸マグネシウム 0.5 質量部を加えて混ぜ合わせた。得られた混合物を、小型回転式錠剤機（VELA5 菊水製作所）を用いて、打錠圧 10 kN/cm^2 で打錠して錠剤 I（錠剤質量 200 mg ）を得た。

製造直後の錠剤 I は、硬度 6.3 kgf 、硬度変動係数 $[n=10] 9.3$ 、摩損度 1.00% 、崩壊時間 0.29 分、崩壊時間変動係数 $[n=6] 17.4$ 、厚さ 3.24 mm 、重量 203.25 mg であった。

[0055] [表1]

	成分	実施例 5	実施例 6
造粒工程における 各成分の含有量 (質量部)	イブプロフェン	—	10.00
	HPC SSL-SFP	2.55	2.55
	クロスポビドン	1.70	1.70
	エリスリトール	80.75	80.75
打錠工程における 各成分の含有量 (質量部)	イブプロフェン	10.00	—
	HPC SSL-SFP	2.00	2.00
	クロスポビドン	2.00	2.00
	シリカ	0.50	0.50
	Mg-St	0.50	0.50
合計		100.00	100.00
打錠条件	打錠圧 (kN)	10	10
	フィーダー	回転	
錠剤物性	硬度 (kgf)	4.6	3.81
	重量 (mg)	202.2	199.3
	錠剤厚 (mm)	3.18	3.19
	摩損度 (%)	0.7	0.8
	崩壊時間 (秒)	26.3	20.8

[0056] 以上の結果が示すように、造粒工程において、ヒドロキシプロピルセルロースを加えた実施例 1～4 では、造粒工程において、ヒドロキシプロピルセル

ロースを加えなかった比較例 1 ～ 2 に比べて、硬度および崩壊性が優れた錠剤が得られた。

また、造粒工程において、崩壊剤であるクロスポビドンを加えた実施例 1 ～ 4 では、造粒工程において、クロスポビドンを加えなかった比較例 1 に比べて、硬度および崩壊性が優れた錠剤が得られた。

また、造粒工程において薬効成分であるイブプロフェンを加えた実施例 5、および打錠工程において薬効成分であるイブプロフェンを加えた実施例 6 では、両方とも、硬度および崩壊性が優れた錠剤が得られた。

また、実施例 1 において、75 μ m 篩を通過した造粒粉を用いて、実施例 1 と同様に打錠を行ったが、流動性が悪く、安定して打錠を行うことができなかった。

産業上の利用可能性

[0057] 本発明によれば、錠剤原料混合物の流動性が良好で、且つ硬度や崩壊性などの特性に優れる錠剤を簡便に製造することができるので、産業上有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ヒドロキシアルキルセルロース、崩壊剤および矯味剤を含有する造粒粉を製造する造粒工程と、
前記造粒粉と、滑沢剤、流動化剤、崩壊剤および着色剤からなる群より選ばれる少なくとも一つとを混合して得られる混合物を打錠成形する打錠工程と
を含む錠剤の製造方法。
- [請求項2] 前記ヒドロキシアルキルセルロースが、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコーンスターチからなる群より選ばれる少なくとも一つである、請求項1または2に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記造粒粉が、 $75\ \mu\text{m}$ の篩を通過しなかったものである、請求項1～3のいずれかひとつに記載の製造方法。
- [請求項5] 前記造粒粉が、 $600\ \mu\text{m}$ 篩を通過するものである、請求項1～4のいずれかひとつに記載の製造方法。
- [請求項6] 前記造粒粉が、乾式造粒によって製造されたものである、請求項1～5のいずれかひとつに記載の製造方法。
- [請求項7] 前記造粒工程、または前記打錠工程において、薬効成分を加えることを含む、請求項1～6のいずれかひとつに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/38(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(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)

A61K47/38, A61K9/20, A61K47/32, A61K47/36

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0165239 A1 (Laman Alani), 07 July 2011 (07.07.2011), claims; examples 2, 4 & EP 2341773 A & WO 2010/036600 A1	1-7
X	WO 2007/096906 A2 (PANACEA BIOTEC LTD.), 30 August 2007 (30.08.2007), claims; examples 3, 4 (Family: none)	1-7
X	JP 2012-529431 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 22 November 2012 (22.11.2012), claims; paragraphs [0064] to [0090] & US 2012/0141586 A1 & EP 2440191 A & WO 2010/144339 A2	1-7

☒ 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
01 December, 2014 (01.12.14)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2014 (09.12.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076413

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008-531738 A (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), 14 August 2008 (14.08.2008), claims; example 4 & US 2007/0154545 A1 & EP 1808165 A1 & WO 2007/081367 A1	1-7
X	JP 2004-522782 A (Ranbaxy Laboratories Ltd.), 29 July 2004 (29.07.2004), claims; paragraph [0019]; examples 1, 4 & EP 1365764 A & WO 2002/067943 A1	1-7
X	JP 2002-302436 A (Ajinomoto Pharma Co., Ltd.), 18 October 2002 (18.10.2002), claims; examples 1, 3 (Family: none)	1-5, 7
X	JP 2003-238393 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 August 2003 (27.08.2003), claims; paragraphs [0041] to [0068] & US 2005/0089557 A1 & EP 1475084 A1 & WO 2003/068194 A1	1-5, 7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K47/38(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(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. A61K47/38, A61K9/20, A61K47/32, A61K47/36

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 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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）

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	US 2011/0165239 A1 (Laman Alani) 2011.07.07, Claims, Example2, 4 & EP 2341773 A & WO 2010/036600 A1	1-7
X	WO 2007/096906 A2 (PANACEA BIOTEC LTD.) 2007.08.30, Claims, Example3, 4 (ファミリーなし)	1-7
X	JP 2012-529431 A (メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション) 2012.11.22, 【特許請求の範囲】 , 【0064】 - 【0090】 & US 2012/0141586 A1 & EP 2440191 A & WO 2010/144339 A2	1-7

☒ 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

0 1 . 1 2 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 9 . 1 2 . 2 0 1 4

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）

石井 裕美子

4 C

3 4 0 2

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

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
X	JP 2008-531738 A (テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミ テッド) 2008. 08. 14, 【特許請求の範囲】, 実施例 4 & US 2007/0154545 A1 & EP 1808165 A1 & WO 2007/081367 A1	1-7
X	JP 2004-522782 A (ランバクシー ラボラトリーズ リミテッド) 2004. 07. 29, 【特許請求の範囲】, 【0019】, 実施例 1, 4 & EP 1365764 A & WO 2002/067943 A1	1-7
X	JP 2002-302436 A (味の素ファルマ株式会社) 2002. 10. 18, 【特許請求の範囲】, 実施例 1, 3 (ファミリーなし)	1-5, 7
X	JP 2003-238393 A (大塚製薬株式会社) 2003. 08. 27, 【特許請求の範囲】, 【0041】 - 【0068】 & US 2005/0089557 A1 & EP 1475084 A1 & WO 2003/068194 A1	1-5, 7