(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
2011 年 1 月 13 日(13.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/004799 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61K 47/44* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/061430

(22) 国際出願日: 2010 年 7 月 5 日(05.07.2010)

(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 2009-159804 2009 年 7 月 6 日(06.07.2009) JP
特願 2009-251715 2009 年 11 月 2 日(02.11.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台２丁目５番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田　守 (FUKUDA Mamoru). 後藤　晃範(GOTO Akinori).

(74) 代理人: 小栗　昌平, 外(OGURI Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目７番１３号 虎ノ門イーストビルディング１０階　栄光特許事務所 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, RO, RS, RU, 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.

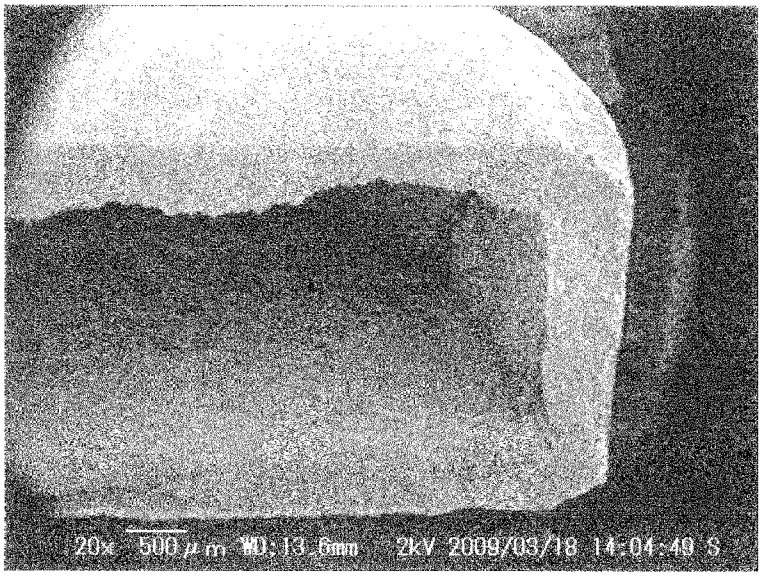
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(54) **Title**: TABLET HAVING HOLLOW STRUCTURE

(54) 発明の名称 : 中空構造を有する錠剤

[図3]



(57) **Abstract**: Disclosed is a tablet which has a hollow structure that has a cavity in the central portion, and which contains at least one excipient selected from among sugar alcohols, sugars, cellulose derivatives and starches, and a component having a hydrophobic effect. The tablet is floatable on water.

(57) 要約:　中心部分に空洞部を有する中空構造を有し、糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１の賦形剤並びに疎水効果を示す成分を含む、水に浮遊可能である錠剤。

WO 2011/004799 A1

MZ, NA, 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, 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)）

明　細　書

発明の名称 ： 中空構造を有する錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、中心部分に空洞部を有する中空構造を有し、水に浮遊可能である錠剤および該錠剤の製造方法に関する。特に、本発明は、胃内で滞留し且つ徐放性効果を有する錠剤に関する。

背景技術

[0002] 胃内で薬物を持続的に放出する錠剤として、胃内滞留型錠剤が知られている。これら胃内滞留型錠剤には、胃内で膨潤することにより胃内に滞留するゲル膨潤型錠剤（特許文献１～９）、胃内の酸により発泡することにより浮遊させる発泡型錠剤（特許文献１０～１３）、比重の低い材質を用いるか（特許文献１４および１５）又は多孔性の空隙を持たせる（特許文献１６および１７）ことにより胃内で浮遊させる胃内浮遊型錠剤が知られている。また、顆粒剤においては顆粒内部に空洞を設けることにより胃内に浮遊させる製剤が知られている（特許文献１８～２０、非特許文献１）。

[0003] 経口投与型医薬品以外には、水面に浮遊させる技術として、多孔性の組成物を用いる技術が、農薬に使用されている（特許文献２１および２２）。また、発泡性の組成物を用いる技術が、入浴剤に使用されている（特許文献２３）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：日本国特開２００７－１３１５９１公報

特許文献2：日本国特表２００５－５３２９８５公報

特許文献3：日本国特開２００２－３７０９７０公報

特許文献4：国際公開第９５／５８０９号

特許文献5：日本国特開２００５－１３２８０３公報

特許文献6：日本国特表２００１－５００８７９公報

特許文献7：日本国特表２００８－５２８６３６公報

特許文献8：日本国特開平６－２４９５９公報

特許文献9：日本国特開２００９－４０７８７公報

特許文献10：日本国特開昭６２－２８３９１９公報

特許文献11：日本国特開昭６２－１９５３２３公報

特許文献12：日本国特開昭６２－２０７２０９公報

特許文献13：日本国特表２００９－５０１７７７公報

特許文献14：日本国特開平１－１６７１５公報

特許文献15：日本国特開２００５－１１２８２５公報

特許文献16：日本国特開昭６１－４３１０８公報

特許文献17：国際公開第９１／６２８１号

特許文献18：日本国特開昭６４－３０公報

特許文献19：日本国特開平１－２２４３１１公報

特許文献20：日本国特開平２－２５０８２２公報

特許文献21：日本国特開平５－２５５０６７公報

特許文献22：国際公開第００／０４００８５号

特許文献23：日本国特開平１０－８７４７７公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ ５７巻 ２３５－２４３（２００４年）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明が解決しようとする課題は、簡便な製法により作製でき、汎用性の高い、水に浮遊または胃内に滞留して薬物を持続的に放出することを可能とする錠剤を得ることにある。さらには、水に浮遊させる様々な錠剤への応用が可能な技術を確立することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、製造が簡便且つ汎用性の高い水に浮遊可能である錠剤について、鋭意研究を重ねた。その結果、メントール等の昇華性固体を含むコア部分を作製し、該コア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に賦形剤を含む外殻を形成後、加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去し、疎水効果を示す成分を浸透させることにより、水に浮遊可能である中空の錠剤を得ることができることを見出し、本発明を完成させた。

[0008] すなわち本発明は、以下の発明を包含する。

１．中心部分に空洞部を有する中空構造を有し、糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１の賦形剤並びに疎水効果を示す成分を含む、水に浮遊可能である錠剤。

２．以下の（１）～（４）の工程を少なくとも含む製造方法により得られる水に浮遊可能である錠剤。

（１）昇華性固体を含むコア部分を作製する工程

（２）工程（１）で得られたコア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１以上の賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠を作製する工程

（３）工程（２）で得られた有核錠を加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去して、中空構造を有する錠剤を得る工程

（４）工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、疎水効果を示す成分に浸漬させる工程

３．疎水効果を示す成分が、胃内で疎水効果を示す成分である、前項１または２に記載の錠剤。

４．密度が１ｇ／ｃｍ^{3}以下である前項１～３のいずれか１項に記載の錠剤。

５．空洞部以外の部分に主薬成分を含有する前項１～４のいずれか１項に記載の錠剤。

６．徐放性効果を有する前項１～５のいずれか１項に記載の錠剤。

７．賦形剤が、マンニトール、結晶セルロースおよび乳糖並びにそれらの混合物から選ばれる少なくとも１である前項１～６のいずれか１項に記載の錠剤。

８．疎水効果を示す成分が、高級アルコールおよび高級脂肪酸グリセリンエステルの少なくとも１である前項１～７のいずれか１項に記載の錠剤。

９．疎水効果を示す成分が、ステアリルアルコール、セチルアルコール、硬化ヒマシ油およびステアリン酸モノグリセライドから選ばれる少なくとも１である前項１～８のいずれか１項に記載の錠剤。

１０．以下の工程を少なくとも含む中空構造を有する水に浮遊可能である錠剤の製造方法。

（１）昇華性固体を含むコア部分を作製する工程

（２）工程（１）で得られたコア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１以上の賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠を作製する工程

（３）工程（２）で得られた有核錠を加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去して、中空構造を有する錠剤を得る工程

（４）工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、疎水効果を示す成分に浸漬させる工程

１１．疎水効果を示す成分が、胃内で疎水効果を示す成分である、前項１０に記載の製造方法。

１２．昇華性固体がテルペン類および昇華性を有する芳香族炭化水素の少なくとも１である前項１０または１１に記載の製造方法。

１３．テルペン類が、メントール、チモールおよびカンファーから選ばれる少なくとも１である前項１２に記載の製造方法。

１４．工程（２）における外殻部に主薬成分を含有させる前項１０～１３のいずれか１項に記載の製造方法。

１５．賦形剤が、マンニトール、結晶セルロースおよび乳糖並びにそれらの混合物から選ばれる少なくとも１である前項１０～１４のいずれか１項に記載の製造方法。

１６．疎水効果を示す成分が、高級アルコールおよび高級脂肪酸グリセリンエステルの少なくとも１である前項１０～１５のいずれか１項に記載の製造方法。

１７．疎水効果を示す成分が、ステアリルアルコール、セチルアルコール、硬化ヒマシ油およびステアリン酸モノグリセライドから選ばれる少なくとも１である前項１０～１６のいずれか１項に記載の製造方法。

１８．前項１～９のいずれか１項に記載の錠剤を用いることによる、錠剤の胃内滞留方法。

１９．前項１～９のいずれか１項に記載の錠剤を用いることによる、胃内での持続的な薬物放出方法。

発明の効果

[0009] 本発明の錠剤は、中空構造を有するとともに、疎水効果を示す成分を含むため、水に浮遊可能である。本発明の錠剤に薬剤を含有させることにより、水に浮遊または胃内に滞留し、かつ主薬成分の徐放性効果を発揮することができる。また、本発明の中空構造を有する錠剤は、従来技術と比較して極めて簡便に作製することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]試験例１において、参考例１～５の有核錠を８０℃のオーブン中で加熱したときの質量変化を示したものである。

[図2]試験例２において、実施例１～７および比較例１の溶出試験結果を示したものである。

[図3]本発明に係る中空錠剤の内部構造を、走査型電子顕微鏡を用いて撮影した写真である。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明は、中心部分に空洞部を有する中空構造を有し、糖アルコール、糖

、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１の賦形剤並びに疎水効果を示す成分を含む、水に浮遊可能である錠剤である。

[0012] 本発明の錠剤は、中心部分に空洞部を有する中空構造を有する。当該中空構造を有することにより、本発明の錠剤は水に浮遊可能となる。当該中空構造を有する本発明の錠剤は、従来の発泡性の錠剤（日本国特開昭６２－２８３９１９公報、日本国特開昭６２－１９５３２３公報、日本国特開昭６２－２０７２０９公報および日本国特表２００９－５０１７７７公報）および多孔性の空隙を有する錠剤（日本国特開昭６１－４３１０８公報および国際公開第９１／６２８１号）とは区別される。

[0013] 空洞部の大きさは、錠剤強度が確保され、かつ錠剤が水に浮遊するのに適度な大きさとなるように、適宜調整することができる。また、空洞部の数は必ずしも１つではなく、複数であってもよい。

[0014] 空洞部は、錠剤強度の観点から錠剤の中心に位置するが、必ずしも正確に錠剤の中心に位置する必要はなく、錠剤強度が確保される範囲内で適宜調整することができる。

[0015] 前記空洞部の大きさは、錠剤が水に浮遊可能となるように、適宜調整することが好ましい。ここで、錠剤を水に浮遊可能とするには、錠剤全体の密度が１ｇ／ｃｍ^{3}以下であることが好ましく、０．９５ｇ／ｃｍ^{3}以下であることがより好ましく、０．９０ｇ／ｃｍ^{3}以下であることが特に好ましい。

[0016] なお、錠剤の密度は、具体的には、例えば、次の算出方法により概算することができる。錠剤が円柱型形状の場合、錠剤の錠厚および錠径から概算した体積（Ａ）と錠剤質量（Ｂ）を用い、（Ｂ）÷（Ａ）を計算することにより、錠剤の密度を概算する。

[0017] すなわち、錠剤の直径をＬｃｍ、錠剤の厚みをＤｃｍである円柱型形状の錠剤の場合、体積（Ａ）は、｛（Ｌ÷２）^{2}×π×Ｄ｝である。錠剤の質量をＢｇとすると、錠剤の密度は、下記式１により計算することができる。

Ｂ／｛（Ｌ÷２）^{2}×π×Ｄ｝ （式１）

[0018] 例えば、錠厚が０．３６ｃｍ、錠径(直径)が０．８５ｃｍである円柱型形

状の錠剤の場合、体積（Ａ）は

（０．８５÷２）^{2}×π×０．３６＝０．２０４２８ｃｍ^{3}

となる。

[0019] したがって、最終的に得られた錠剤の質量が例えば０．２５ｇであれば、密度は

０．２５０ｇ÷０．２０４２８ｃｍ^{3}≒１．２２ｇ／ｃｍ^{3}

となり、１ｇ／ｃｍ^{3}より大きいため水に浮遊しない。

[0020] この場合、空洞部の大きさをより大きくすることにより、錠剤の質量を例えば２００ｍｇとすると、密度が１ｇ／ｃｍ^{3}以下となるため浮遊する。

[0021] 本発明の錠剤は、賦形剤を含有する。賦形剤とは、賦形目的で配合される添加剤を指す。賦形剤は、糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１である。

[0022] 糖アルコールとしては、例えば、マンニトールおよびキシリトールなどが挙げられる。

[0023] 糖としては、例えば、乳糖、ショ糖および果糖などが挙げられる。

[0024] セルロース誘導体としては、例えば、結晶セルロースなどが挙げられる。

[0025] スターチ類としては、例えば、コーンスターチなどが挙げられる。これらの中でも、マンニトール、乳糖および結晶セルロースが好ましい。マンニトールとしては、Ｄ－マンニトールが好ましい。

[0026] 錠剤における賦形剤の含有量は、適宜調整できるが、通常５～９５質量%であることが好ましく、１０～８０質量%であることがより好ましい。

[0027] ただし、メトローズのように溶媒との接触で膨張するものは、形状変化を引き起こし、膨張し硬度が著しく低下するため、本発明の錠剤には不適である。また、製造工程において昇華性固体を除去する際の加熱温度で変性する賦形剤は使用できない。

[0028] 本明細書において「疎水効果を示す」とは、水に対する親和性が低い、すなわち水に溶解しにくくまたは水と混ざりにくい性質を有することを意味する。本発明の錠剤は、疎水効果を示す成分を含有することにより、薬効成分

を徐々に放出させることができる。その結果、薬効成分に係る効果の持続が期待できる。

[0029] 熱溶融させた疎水効果を示す成分に中空錠剤を浸漬させ、その後冷却固化させることによって、錠剤に当該成分を含有させることが好ましい。そのため、疎水効果を示す成分は、室温で固体である低融点油脂状物質が好ましい。該低融点油脂状物質は、融点が４０～１００℃であることが好ましく、更に好ましくは５０～９０℃である。また、溶融した際の粘度が低い物質である方が錠剤に浸透しやすいため好ましい。

[0030] 疎水効果を示す成分としては、例えば、高級脂肪酸グリセリンエステル類および高級アルコール、ロウ類、並びに胃液で溶解しない有機酸などが挙げられる。疎水効果を示す成分の種類により、錠剤の水中における浮遊・滞留時間を制御することができる。また、錠剤に主薬成分を含有する場合は、疎水効果を示す成分の種類により、主薬成分の放出速度を制御することができる。

[0031] 高級脂肪酸グリセリンエステル類としては、例えば、ステアリン酸モノグリセライド、硬化ヒマシ油、パルミチン酸ステアリン酸モノグリセライド、オレイン酸モノグリセライド、ステアリン酸モノ・ジグリセライドおよびステアリン酸オレイン酸モノグリセライドが挙げられる。

[0032] 高級アルコールとしては、例えば、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、１－エイコサノール、１－ドコサノール、１－テトラコサノール、セリルアルコール、オクタコサン－１－オールおよび１－トリアコンタノールが挙げられる。

[0033] 胃液で溶解しない有機酸としては、例えば、高級脂肪酸であるステアリン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸およびヘプタデカン酸が挙げられる。

[0034] これらの中でも、浸透性の観点及び徐放化効果の観点から、ステアリン酸モノグリセライド、硬化ヒマシ油、ステアリルアルコール、セチルアルコールおよびステアリン酸が好ましい。本発明においては、賦形剤に用いる成分

の熱安定性や主薬成分の熱安定性により、用いうる疎水作用を示す成分を適宜選択できる。

[0035] 本発明の錠剤における疎水効果を示す成分の含有量は、該成分の種類および錠剤の密度等により適宜調整することが好ましいが、通常５～４０質量%であることが好ましく、１０～３０質量%であることがより好ましく、１５～２５質量%であることが好ましい。

[0036] 本明細書において、「水に浮遊可能である」とは、水などの溶媒中で浮力を発揮し、胃液などの液体表面に長時間浮遊することができることを意味する。錠剤が水に浮遊する時間は、投与後１時間以上であることが好ましく、３時間以上であることがより好ましく、５時間以上であることが特に好ましい。

[0037] 本発明の錠剤は、空洞部以外の部分、すなわち錠剤を構成する部分に、主薬成分を含有することが好ましい。このことにより、錠剤を水に浮遊させつつ、主薬成分を徐放することができる。

[0038] 本明細書において「主薬成分」とは、薬理活性を有する成分を意味する。主薬成分としては、特に限定されないが、胃内浮遊型錠剤に使用する場合には、具体的には以下の薬物を挙げることができる。

[0039] 例えば、バルビタール類、クロルプロマジン、レボドーパ、ジアゼパムおよびイミプラミン等の精神神経系用剤；アセトアミノフエン、アスピリン、イブプロフエン、ケトプロフエンおよびインドメタシン等の解熱鎮痛消炎剤；塩酸ジフエンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤；塩酸プロプラノロール等のβ－ブロツカー剤；スピロノラクトン、アセタゾラミドおよびフロセミド等の利尿剤；カプトプリルおよび塩酸ブナゾシン等の血圧降下剤；塩酸ジルチアゼムおよび硝酸イソソルビド等の冠血管拡張剤；ニフエジピン、塩酸ニカルジピン、ニソルジピンおよびニトレンジピン等のＣａ拮抗剤；プラバスタチン等の抗高脂血症剤；テオフイリンおよびリン酸コデイン等の鎮咳剤；ペプシンおよびジアスターゼ等の消化剤；合成ケイ酸アルミニウムおよび酸化マグネシウム等の制酸剤；シメチジン等の抗潰瘍剤；リボフラビン等のビタ

ミン剤；テトラサイクリン系、ペニシリン系およびセフエム系等の各種抗生物質；オフロキサシンおよびシプロフロキサシン等の合成抗菌剤；チオコナゾールおよびグリセオフルビン等の抗真菌剤；５－ＦＵ等の抗悪性腫瘍剤等が挙げられる。

[0040] 特に、胃内局所で直接的効果を発揮する薬物（例えば、アセトハイドロキサム酸）、胃または小腸上部で良く吸収される薬物（例えば、シプロフロキサシンおよび塩酸ソタロール）、腸液で分解される薬物または腸液で不安定な薬物（例えば、カプトプリル）、腸液で溶解しにくいまたは腸液での溶解性が悪い薬物（例えば、ジアゼパムおよび塩酸ベラパミル）が好ましい。

[0041] 水田に浮遊させる錠剤の場合、用いる農薬としては、通常水田に使用されるものであれば何れも使用でき、１種または２種以上を併用しても良い。このような農業活性成分としては、例えば次のものが挙げられる。

[0042] 殺虫剤としては、例えば、ＣＹＡＰ、ＭＰＰ、ＭＥＰ、ＥＣＰ、ピリミホスメチル、エリトムホス、ダイアジノン、キナルホス、イソキサチオン、ピリダフェンチオン、クロルピリホスメチル、クロルピリホス、ＥＣＰ、バミドチオン、プロフェノホス、マラソン、ＰＡＰ、ジメトエート、ホルモチオン、チオメトン、エチルチオメトン、ホサロン、ＰＭＰ、ＤＭＴＰ、プロチオホス、スルプロホス、ピラクロホス、ＤＤＶＰ、モノクロトホス、ＢＲＰ、ＣＶＭＰ、ジメチルビンホス、ＣＶＰ、プロパホス、アセフェート、イソフェンホス、サリチオン、ＤＥＰ、ＥＰＮ、エチオン、ＮＡＣ、ＭＴＭＣ、ＭＩＰＣ、ＢＰＭＣ、ＰＨＣ、ＭＰＭＣ、ＸＭＣ、エチオフェンカルブ、ベンダイオカルブ、ピリミカーブ、カルボスルファン、ベンフラカルブ、チオジカルブ、アレスリン、レスメトリン、ペルメトリン、シペルメトリン、シハロトリン、シフルトリン、フェンプロパトリン、トラロメトリン、シクロプロトリン、フェンバレレート、フルシトリネート、フルバリネート、エトフェンプロックス、ピレトリン、ロテノン、硫酸ニコチン、マシン油、なたね油、ＣＰＣＢＳ、ケルセン、クロルベンジレート、フェニソブロモレート、テトラジホン、ＢＰＰＳ、キノメチオネート、アミトラズ、ベンゾメート

、ビナパクリル、フェノチオカルブ、ヘキシチアゾクス、酸化フェンブタスズ、ジエノクロル、ポリナクチン複合体、クロフェンテジン、エビゾエピン、カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ、ジフルベンズロン、クロルフルアズロン、ブプロフェジンおよびＢＴなどが挙げられる。

[0043] 殺菌剤としては、例えば、硫酸銅、消石灰、塩基性硫酸銅カルシウム、塩基性硫酸銅、塩基性塩化銅、水酸化第二銅、銅アンモニウム錯塩、オキシン銅、ノニルフェノールスルホン酸銅、ＤＢＥＤＣ、テレフタル酸銅、硫黄、多硫化石灰、ジネブ、マンネブ、マンゼブ、アンバム、ポリカーバメート、有機硫黄ニッケル塩、プロピネブ、ジラム、チウラム、ミルネブ、キャプタン、ジクロフルアニド、ＴＰＮ、フサライド、ＩＢＰ、ＥＤＤＰ、トルクロホスメチル、ピラゾホス、ホセチル、チオファネートメチル、ベノミル、カルベンダゾール、チアベンダゾール、イプロジオン、ビンクロゾリン、プロシミドン、フルオルイミド、オキシカルボキシン、メプロニル、フルトラニル、テフロフタラム、トリクラミド、ペンシクロン、メタラキシル、オキサジキシル、トリアジメホン、ビテルタノール、トリフルミゾール、フェナリモル、トリホリン、ブラストサイジンＳ、カスガマイシン、ポリオキシン、バリダマイシンＡ、ストレプトマイシン、オキシテトラサイクシン、ミルディオマイシン、ＰＣＮＢ、ヒドロキシイソキサゾール、エクロメゾール、ダゾメット、メタスルホカルブ、硫酸亜鉛、水酸化トリフェニルスズ、ＭＡＦ、ＭＡＦＥ、ジチアノン、ベンチアゾール、フェナジンオキシド、ＣＮＡ、ＤＰＣ、ジメチリモール、ジクロメジン、アニラジン、プロベナゾール、イソプロチオラン、トリシクラゾール、ピロキロン、オキソニック酸、グアザチン、プロパモカルブ塩基塩および大豆レシチンなどが挙げられる。

[0044] 除草剤としては、例えば、２，４－Ｄ、ＭＣＰ、ＭＣＰＢ、ＭＣＰＰ、トリクロピル、フェノチオール、クロメプロップ、ナプロアニリド、フェノキサプロップエチル、フルアジホップ、ＣＮＰ、クロメトキシニル、ビフェノックス、ＭＣＣ、ＩＰＣ、フェンメデファム、ＭＢＰＭＣ、バーナレート、ベンチオカーブ、オルソベンカーブ、エスプロカルブ、モリネート、ジメピ

ペレート、ＤＣＰＡ、アラクロール、ブタクロール、プレチラクロール、メトラクロール、ブロモブチド、メフェナセット、ダイムロン、ベンスルフロンメチル、シメトリン、プロメトリン、ジメタメトリン、ベンタゾン、オキサジアゾン、ピラゾレート、ピラゾキシフェン、ベンゾフェナップ、トリフルラリン、ピペロホス、ブタミホス、ベンスリド、ＤＣＢＮおよびＡＣＮなどが挙げられる。

[0045] 植物調節剤としては、例えば、イナベンフィド、オキシエチレンドコサノール、ニコチン酸アミドおよびベンジルアミノプリンなどが挙げられる。

[0046] 錠剤における主薬成分の含有量は、選択する賦形剤、疎水効果を示す成分および主薬成分の種類等によって異なるが、通常５～９５質量%が好ましく、１０～８０質量%がより好ましく、１５～７０質量%が特に好ましい。

[0047] 本発明の錠剤には、上記成分の他に、必要に応じて結合剤、滑沢剤、香料、崩壊剤、着色剤、甘味料、矯味剤および防腐剤等を適宜配合することができる。

[0048] 本明細書において「徐放性効果」とは、薬物が製剤から徐々に放出されることを意味する。本発明の錠剤は中空構造を有することから水に浮遊し、疎水効果を示す成分を含むことから水に崩壊せず、長時間に渡って浮遊・滞留し、主薬成分を水中に放出することにより、徐放性効果を発揮することができる。

[0049] また、本発明の錠剤は、特に、胃内で疎水効果を示す成分を含むことにより、胃内で崩壊することなく、長時間にわたり浮遊・滞留して主薬成分を放出することにより、徐放性効果を発揮することができる。そのため、作用部位が胃である薬物や、胃内で吸収が速く腸管での吸収が遅い薬物、吸収部位（ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ ｗｉｎｄｏｗ）が小腸上部に限られている薬物、腸内環境で不安定な薬物等に応用することにより、薬効を持続させる徐放性効果を発揮することができる。

[0050] 放出様式は薬物の性質により適宜選択できる。放出様式としては、具体的には、例えば、１時間後における薬物の放出率が２０%程度であり、５時間

後の放出率が９０%以上であるような、放出様式が挙げられる。放出様式は、賦形剤、疎水効果を示す成分、主薬成分の種類および含有量並びに錠剤の密度等により適宜調整することができる。

[0051] 本発明の錠剤は、以下の（１）～（４）の工程を少なくとも含む製造方法により製造することができる。

（１）昇華性固体を含むコア部分を作製する工程

（２）工程（１）で得られたコア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１以上の賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠を作製する工程

（３）工程（２）で得られた有核錠を加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去して、中空構造を有する錠剤を得る工程

（４）工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、疎水効果を示す成分に浸漬させる工程

[0052] 以下、各工程について説明する。

[0053] （１）昇華性固体を含むコア部分を作製する工程

工程（１）は、昇華性固体を打錠してコア部分を作製する工程である。昇華性固体を乳鉢中で乳棒を用いて粉砕し、これを打錠機にて目的とする大きさの臼と杵を用いて圧縮成型し、コア部分を作製する。

[0054] 本明細書中において「昇華性固体」とは、融点が２５℃以上であり、かつ昇華性を示す物質を意味する。具体的には、例えば、メントール、チモールおよびカンファーなどのテルペン類、並びにナフタレンなどの昇華性を有する芳香族炭化水素などが挙げられる。

[0055] 胃内浮遊型の経口徐放製剤を作成する際には、メントール、チモロールおよびカンファーなどのテルペン類が好ましい。

[0056] また、賦形剤に用いる成分の熱安定性や主薬成分の熱安定性により、用いうる昇華性固体は適宜選択できるが、これらの中でもメントールが好ましい。また、メントールは、ｌ－メントールおよびｄｌ－メントールの何れも用

いることができる。

[0057] 本明細書において「コア部分」とは、昇華性物質を打錠等することによって得られる部分構造を意味する。昇華性固体を含むコア部分は、工程（２）における外殻の作製後、工程（３）における加熱処理により除去される。したがって、コア部分の形状そのものが最終的には本発明に係る錠剤の空洞部分となる。

[0058] コア部分の大きさおよび形状は、所望する空洞部の大きさおよび形状に合わせて適宜選択することができる。例えば、直径６ｍｍ、厚さ１ｍｍの円盤状コア部分を作製すれば、最終的に得られる錠剤の空洞部も直径６ｍｍ且つ厚さ１ｍｍの円盤状とすることができる。

[0059] 昇華性物質を含むコア部分を製造する場合、直接打錠法によって製造しても、乾式造粒法、湿式造粒法等を用いて造粒してから錠剤としても良いが、製造性、生産性、操作性および簡便性の観点から、直接打錠法が好ましい。

[0060] 直接打錠法によって錠剤を製造する場合、打錠成形機としてはロータリー式打錠機や単発式打錠機など通常使用されるものを用いることができる。打錠圧は、使用する昇華性物質により適宜調整可能であるが、通常３００～２０００ｋｇが好ましく、１００～１０００ｋｇがより好ましい。

[0061] 昇華性固体を含むコア部分の形状としては、例えば、円形、並びに楕円形、長円形および四角形等の面形を有する各種異形形状が挙げられる。

[0062] （２）工程（１）で得られたコア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１以上の賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠を作製する工程

工程（２）は、工程（１）で作製した昇華性固体を含むコア部分の外側に、賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠とする工程である。本明細書において「外殻」とは、通常、錠剤の外層を意味する。本発明の錠剤においては、空洞部の周囲に位置する固体部分を意味する。なお、外殻は主薬成分を含有してもよい。

[0063] 外殻の形成は次のように行う。賦形剤を含む外殻構成物質の一部を低打圧で打錠する。主薬成分を本発明の錠剤に含有させる場合、前記外殻構成物質に主薬成分を混合する。ここで、低打圧とは、５～４０ｋｇが好ましく、７～２５ｋｇがより好ましく、１０～１５ｋｇが特に好ましい。また、低打圧で打錠する際の外殻構成物質の一部とは、外殻構成物質の全量の１／４～１／２が好ましく、全量の１／３がより好ましい。

[0064] 次いで、工程（１）で得られたコア部分を低打圧で打錠した外殻構成物質の中心部に置き、更にその上から外殻構成物質の残量を充填し、打錠機にて圧縮成型することで有核錠を得ることができる。また、本工程における有核錠は、連続式有核打錠機を用いても製造することができる。圧縮成型する際の打錠圧は、使用する賦形剤により適宜調整可能であるが、３００～２０００ｋｇが好ましく、５００～１５００ｋｇがより好ましい。

[0065] 外殻の形状としては、例えば、円形、並びに楕円形、長円形および四角形等の面形を有する各種異形形状が挙げられる。

[0066] （３）工程（２）で得られた有核錠を加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去して、中空構造を有する錠剤を得る工程

工程（３）は、工程（２）で得られた有核錠の外殻の内側に位置するコア部分に含まれる昇華性固体を、加熱することにより溶融・昇華させて除去する工程である。工程（２）で得られた有核錠を加熱処理することで、コア部分に含有される昇華性固体が外殻の内部を通って外部に流出・昇華することでコア部が除去される。

[0067] 加熱方法としては、例えば、工程（２）で得られた有核錠を加熱したオーブン中に静置する方法が挙げられる。

[0068] 加熱の条件は、賦形剤として用いる成分の熱安定性、主薬成分の熱安定性、および昇華性固体の性質により適宜選択することができ、特に限定されないが、加熱温度は、通常６０℃以上が好ましく、７０℃以上がより好ましく、８０℃以上が特に好ましい。また、加熱時間は、通常６０～１８０分が好ましく、８０～１２０分がより好ましく、９０～１００分が特に好ましい。

[0069] 具体的には、例えば、メントールをコアに用い、かつ常圧で除去する場合、加熱温度は通常５０℃以上が好ましく、７０℃以上がより好ましく、８０℃以上が特に好ましい。また、メントールをコアに用い、かつ常圧で除去する場合、加熱時間は、通常６０～１８０分が好ましく、６０～１２０分がより好ましく、６０～９０分が特に好ましい。

[0070] また、例えば、賦形剤としてＤ－マンニトール１５０ｍｇを用いて作製した外殻を有し、７５ｍｇのメントールを含むコア部分を外殻内の中心部分に含有する錠剤の場合、８０℃で１時間加熱することにより、完全にコア部分が除去された中空の錠剤が得られる。

[0071] （４）工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、疎水効果を示す成分に浸漬させる工程

工程（４）は、工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、あらかじめ加熱溶融させた疎水効果を示す成分に浸漬させる工程である。また、浸漬時間は適宜設定できるが、短時間で十分な効果を示す。具体的には、通常３０秒間～５分間が好ましく、１～３分間がより好ましく、１分が特に好ましい。本工程を経ることにより、薬物放出速度が劇的に変化し、即溶性の薬物放出の徐放化が可能となる。

[0072] 疎水効果を示す成分に浸漬させた錠剤は、熱溶融した疎水効果を示す成分から取り出し、熱溶融した成分の融点以下に放置することにより冷却する。冷却温度は適宜選択できるが、操作の簡便性から、室温に放置することが好ましい。疎水効果を示す成分に浸漬させた錠剤を冷却することにより、錠剤内部に浸透した疎水効果を示す成分が冷却・固化される。

[0073] 冷却条件としては、具体的には、例えば、「胃内で疎水効果を示す成分」としてステアリルアルコールを用いた場合、ステアリルアルコールの熱溶融物中から取り出された錠剤を、室温で約１０秒間放置する方法が挙げられる。

[0074] また、本発明における製造方法は極めて容易であり、昇華性固体が極めて短時間でかつ完全に除去でき、錠剤に十分な浮遊性を持たせることができる

。また、胃内で疎水効果を示す成分を浸漬する工程も約1分と短く、製造を容易にしている。胃内で疎水効果を示す成分を適宜選択することにより、徐放性効果の異なる錠剤を作製することも容易である。

[0075] ［実施例］

以下に実施例及び比較例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

[0076] ［実施例１］

Ｉ－メントール（関東化学，特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0077] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１２０ｍｇ及びファモチジン３０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0078] 外殻成分を打錠した錠剤の中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部分の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１０００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0079] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させて、中空製剤を作製した。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．７４０±０．００２ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0080] 得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させた硬化ヒマシ油（商品名ラブリワックス１０１、フロイント産業）の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８７２±０．０２２ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0081] ［実施例２］

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0082] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１２０ｍｇ及びファモチジン３０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0083] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１０００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0084] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させたステアリルアルコール（商品名　ＮＡＡ－４５、日本油脂）の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８２７±０．０２１ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0085] ［実施例３］

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0086] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１２０ｍｇ及びファモチ

ジン３０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0087] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１０００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0088] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させたステアリン酸モノグリセライド（商品名　ＭＧＳ－ＡＭＶ、日本サーファクタント工業）の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８４１±０．０３４ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0089] ［実施例４］

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0090] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１２０ｍｇ及びファモチジン３０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0091] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１０００ｋｇで打錠することにより、１錠

質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0092] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させたステアリン酸モノグリセライド（商品名　ＭＧＳ－ＡＭＶ、日本サーファクタント工業）と硬化ヒマシ油（商品名　ラブリワックス１０１、フロイント産業）の質量比１：１混合物の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８１８±０．００８ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0093] ［実施例５］

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部の錠剤を得た。

[0094] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１２０ｍｇ及びファモチジン３０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0095] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１０００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0096] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させたステアリルアルコール（商品名　ＮＡＡ－４５、日本油脂）と硬化ヒマシ油（商品名　ラブリワックス１０１、フロイント産業

）の質量比１：１混合物の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８５７±０．００４ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0097] ［実施例６］

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0098] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）６０ｍｇ及びファモチジン９０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0099] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力８００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0100] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させたステアリン酸モノグリセライド（商品名　ＭＧＳ－ＡＭＶ、日本サーファクタント工業）と硬化ヒマシ油（商品名　ラブリワックス１０１、フロイント産業）の質量比１：１混合物の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８５３±０．０１５ｇ／ｃｍ^{3}であった。

[0101] ［実施例７］

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑

鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0102] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）３０ｍｇ及びファモチジン１２０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0103] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力８００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。

[0104] その後、得られた有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＬ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。得られた中空製剤を、９０℃の水浴上で溶融させたステアリン酸モノグリセライド（商品名　ＭＧＳ－ＡＭＶ、日本サーファクタント工業）と硬化ヒマシ油（商品名　ラブリワックス１０１、フロイント産業）の質量比１：１混合物の中に１分間浸漬させた後、速やかに取り出し、室温で冷却固化させて錠剤を得た。得られた錠剤の比重を式１により計算した結果、０．８５６±０．００７ｇ／ｃｍ３であった。

[0105] 次に参考例および試験例を示し、本発明の有用性を示す。

[0106] （参考例１）

Ｌ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0107] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニ

トール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５mmの臼及び平面杵を用いて、圧力１０ｋｇで打錠した。

[0108] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上からマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１００ｍｇをコア部分の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５mmの臼及び平面杵を用いて圧力６００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。その後、該有核錠を８０℃のオーブンで加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させた。

[0109] （参考例２）

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６mmの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0110] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として結晶セルロース（商品名　セオラスＰＨ－１０２、旭化成ケミカルズ）５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５mmの臼及び平面杵を用いて、圧力２０ｋｇで打錠した。

[0111] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から結晶セルロース（商品名　セオラスＰＨ－１０２、旭化成ケミカルズ）１００ｍｇをコア部分の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５mmの臼及び平面杵を用いて圧力５００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。その後、該有核錠を８０℃のオーブンで加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させた。

[0112] （参考例３）

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑

鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0113] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として乳糖（２００Ｍ、フォンテラ）５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１２ｋｇで打錠した。

[0114] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から乳糖（２００Ｍ、フォンテラ）１００ｍｇをコア部分の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力７５０ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。その後、該有核錠を８０℃のオーブンで加熱してｌ－メントールを溶融・昇華させた。

[0115] （参考例４）

ｌ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。これとは別に、外殻成分としてヒプロメロース（商品名　メトローズ９０ＳＨ－４０００ＳＲ、信越化学工業）５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力２５ｋｇで打錠した。

[0116] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上からヒプロメロース（商品名　メトローズ９０ＳＨ－４０００ＳＲ、信越化学工業）１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力９００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。その後、該有核錠を８０℃のオーブンで加熱してｌ－メントールを溶融・昇華させた。

[0117] （参考例５）

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0118] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分としてアミノアルキルメタクリレートコポリマー（商品名　オイドラギットＲＳ　ＰＯ、デグサ）５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0119] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上からアミノアルキルメタクリレートコポリマー（商品名　オイドラギットＲＳ　ＰＯ、デグサ）１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１２００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。その後、該有核錠を８０℃のオーブンで加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させた。

[0120] （比較例１）

Ｉ－メントール（関東化学、特級）を乳鉢ですりつぶした後、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径６ｍｍの臼及び平面杵を用いて質量７５ｍｇとなるように、圧力５００ｋｇで打錠することでコア部分の錠剤を得た。

[0121] コア部分の錠剤とは別に、外殻成分として８５０μｍの篩を通したマンニトール（商品名　マンニットーＰ、東和化成工業）１２０ｍｇ及びファモチジン３０ｍｇを混合した粉末を調製し、このうち５０ｍｇを打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．５ｍｍの臼及び平面杵を用いて、圧力１５ｋｇで打錠した。

[0122] 外殻成分を打錠したものの中心部分に先ほど作製したコア部分の錠剤を置き、さらにこの上から残りの外殻成分１００ｍｇをコア部の錠剤を覆うように充填し、打錠機（畑鉄工所、ＨＴ－ＡＰ－１８－ＳＳＩＩ）にて直径８．

５ｍｍの臼及び平面杵を用いて圧力１０００ｋｇで打錠することにより、１錠質量２２５ｍｇの有核錠を得た。その後、該有核錠を８０℃のオーブンで９０分間加熱してＩ－メントールを溶融・昇華させ、中空製剤を作製した。

[0123] （試験例１）中空構造の製造容易性

図１は、参考例１～５の有核錠を８０℃のオーブン中で加熱したときの質量変化を示したものである。外殻にマンニトール（参考例１）、結晶セルロース（参考例２）、乳糖（参考例３）を用いたものはＩ－メントールが容易に除去され、中空製剤が作製できた。外殻にヒプロメロース（参考例４）を用いたものは、Ｉ－メントールの除去に時間がかかり、且つ、昇華する際にヒプロメロースが若干膨張し、外殻がもろくなり実用的ではなかった。

[0124] 外殻にオイドラギットＲＳＰＯ（参考例５）を用いたものは、オイドラギットＲＳＰＯのガラス転移点がオーブンの８０℃よりも低いために軟化し、Ｉ－メントールの抜け道が塞がれ、ほとんどＩ－メントールが除去されず、中空製剤が作製できなかった。

[0125] （試験例２）溶出試験および浮遊性試験

試験液に０．０１Ｍ塩酸９００ｍＬを用い、パドル法により毎分１００回転で溶出試験を行った。溶出試験開始後１、２、３、４、５及び６時間後に孔径０．４５μｍのメンブランフィルターを通してサンプリングを行い、以下の条件で液体クロマトグラフ法にて溶出率を算出した。浮遊性試験は試験開始後３０分おきに目視にて確認した。

[0126] 液体クロマトグラフィーによる試験条件

カラム：Ｉｎｅｒｔｓｉｌ　ＯＤＳ－３、内径４．６ｍｍ、長さ２５０ｍｍ、粒径５μｍ、ジーエルサイエンス製

移動相：２０ｍＭリン酸二水素ナトリウム水溶液／液体クロマトグラフィー用メタノール混液（４：１）

検出器：紫外可視吸光光度計（測定波長：２５４ｎｍ）

[0127] 浮遊性試験の結果を表１に示す。表１に示すように、第４工程および第５工程を行わなかった比較例１は、試験開始直後は浮くが、マンニトールが水

によく溶けるため数十秒で崩壊して沈んだ。一方、第４工程および第５工程を行った実施例１～７は試験開始後６時間まで浮いていた。すなわち、実施例１～７の錠剤は、長時間にわたり胃内に浮遊し滞留することが期待される。なお、コア部分を除去していない錠剤は、全く浮遊しなかった。

[0128] [表1]

経過時間（時間）	実施例１	実施例２	実施例３	実施例４	実施例５	実施例６	実施例７	比較例１
0.5	○	○	○	○	○	○	○	△*
1	○	○	○	○	○	○	○	×
1.5	○	○	○	○	○	○	○	×
2	○	○	○	○	○	○	○	×
2.5	○	○	○	○	○	○	○	×
3	○	○	○	○	○	○	○	×
3.5	○	○	○	○	○	○	○	×
4	○	○	○	○	○	○	○	×
4.5	○	○	○	○	○	○	○	×
5	○	○	○	○	○	○	○	×
5.5	○	○	○	○	○	○	○	×
6	○	○	○	○	○	○	○	×

○：浮遊性あり　×：浮遊性なし　△*：崩壊したため数十秒で浮遊せず

[0129] 溶出試験の結果を表２に示す。溶出率は、「各溶出時間における錠剤から放出された主薬成分の量」÷「１錠中の主薬成分含量」×１００により算出した。なお、本試験で使用した主薬成分であるファモチジンは、酸性条件下で分解するため、上記式の「各溶出時間における錠剤から放出された主薬成分の量」は、ファモチジンの量とその分解物の量を合算して算出した。

[0130] 表２に示すように、第４工程および第５工程を行わなかった比較例１は、直ぐに錠剤が崩壊し、徐放性を示さなかった。それに対し、実施例は様々な程度の徐放性を示した。この徐放性の違いは、浸透させるワックス成分の水溶性の違いにより制御されていると考えられる。

[0131]

[表2]

溶出時間（時間）	0.5	1	2	3	4	5	6
比較例1	101	102	102	102	102	102	103
実施例1	2	3	6	9	11	14	16
実施例2	6	10	20	29	38	46	54
実施例3	30	41	57	72	84	89	92
実施例4	10	16	27	38	47	56	65
実施例5	3	6	11	15	19	23	26
実施例6	8	13	21	28	33	38	43
実施例7	2	4	6	8	10	12	13

単位：%

[0132] 本発明を特定の態様を用いて詳細に説明したが、本発明の意図と範囲を離れることなく様々な変更および変形が可能であることは、当業者にとって明らかである。なお、本出願は、２００９年７月６日付けで出願された日本特許出願（特願２００９－１５９８０４号）、２００９年１１月２日付けで出願された日本特許出願（特願２００９－２５１７１５号）に基づいており、その全体が引用により援用される。

産業上の利用可能性

[0133] 本発明によれば、簡便な製法により、水に浮遊して滞留することにより薬物の持続的放出を可能とする汎用性の高い錠剤を得ることができ、有用である。本発明の錠剤は、胃内滞留製剤、水質浄化剤、浮遊性農薬製剤、プール等用の浮遊性塩素剤、プール等用の浮遊性清浄剤、プール等用の浮遊性除藻剤、浮遊性徐溶型入浴剤、観賞魚用浮遊性給餌剤および浮遊性の釣り餌剤などに適用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 中心部分に空洞部を有する中空構造を有し、糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１の賦形剤並びに疎水効果を示す成分を含む、水に浮遊可能である錠剤。

[請求項2] 以下の（１）～（４）の工程を少なくとも含む製造方法により得られる水に浮遊可能である錠剤。

（１）昇華性固体を含むコア部分を作製する工程

（２）工程（１）で得られたコア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１以上の賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠を作製する工程

（３）工程（２）で得られた有核錠を加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去して、中空構造を有する錠剤を得る工程

（４）工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、疎水効果を示す成分に浸漬させる工程

[請求項3] 疎水効果を示す成分が、胃内で疎水効果を示す成分である、請求項１または２に記載の錠剤。

[請求項4] 密度が１ｇ／ｃｍ^{3}以下である請求項１～３のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項5] 空洞部以外の部分に主薬成分を含有する請求項１～４のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項6] 徐放性効果を有する請求項１～５のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項7] 賦形剤が、マンニトール、結晶セルロースおよび乳糖並びにそれらの混合物から選ばれる少なくとも１である請求項１～６のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項8] 疎水効果を示す成分が、高級アルコールおよび高級脂肪酸グリセリンエステルの少なくとも１である請求項１～７のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項9] 疎水効果を示す成分が、ステアリルアルコール、セチルアルコール、硬化ヒマシ油およびステアリン酸モノグリセライドから選ばれる少なくとも１である請求項１～８のいずれか１項に記載の錠剤。

[請求項10] 以下の工程を少なくとも含む中空構造を有する水に浮遊可能である錠剤の製造方法。

（１）昇華性固体を含むコア部分を作製する工程

（２）工程（１）で得られたコア部分が中心部分に位置するように、該コア部分の外側に糖アルコール、糖、セルロース誘導体およびスターチ類から選ばれる少なくとも１以上の賦形剤を含む外殻を形成し、有核錠を作製する工程

（３）工程（２）で得られた有核錠を加熱することによりコア部分に含まれる昇華性固体を除去して、中空構造を有する錠剤を得る工程

（４）工程（３）で得られた中空構造を有する錠剤を、疎水効果を示す成分に浸漬させる工程

[請求項11] 疎水効果を示す成分が、胃内で疎水効果を示す成分である、請求項１０に記載の製造方法。

[請求項12] 昇華性固体がテルペン類および昇華性を有する芳香族炭化水素の少なくとも１である請求項１０または１１に記載の製造方法。

[請求項13] テルペン類が、メントール、チモールおよびカンファーから選ばれる少なくとも１である請求項１２に記載の製造方法。

[請求項14] 工程（２）における外殻部に主薬成分を含有させる請求項１０～１３のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項15] 賦形剤が、マンニトール、結晶セルロースおよび乳糖並びにそれらの混合物から選ばれる少なくとも１である請求項１０～１４のいずれか１項に記載の製造方法。

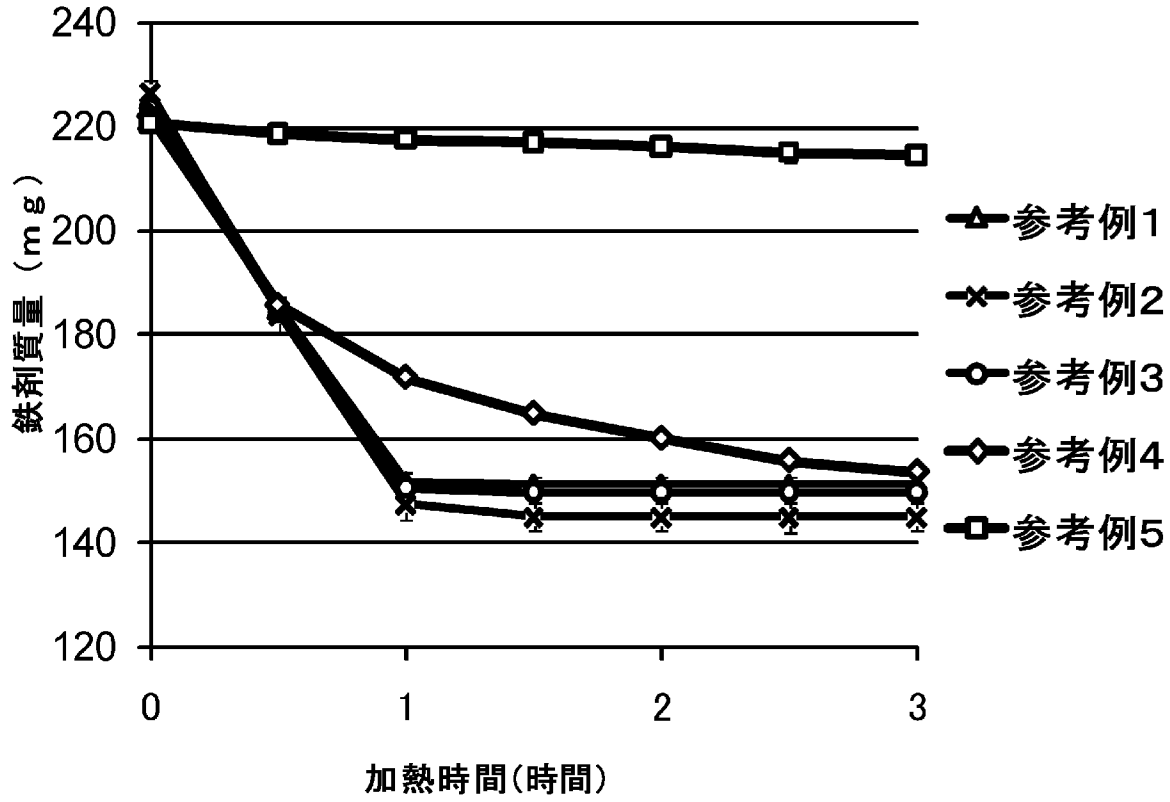
[請求項16] 疎水効果を示す成分が、高級アルコールおよび高級脂肪酸グリセリンエステルの少なくとも１である請求項１０～１５のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項17] 疎水効果を示す成分が、ステアリルアルコール、セチルアルコール、硬化ヒマシ油およびステアリン酸モノグリセライドから選ばれる少なくとも１である請求項１０～１６のいずれか１項に記載の製造方法。

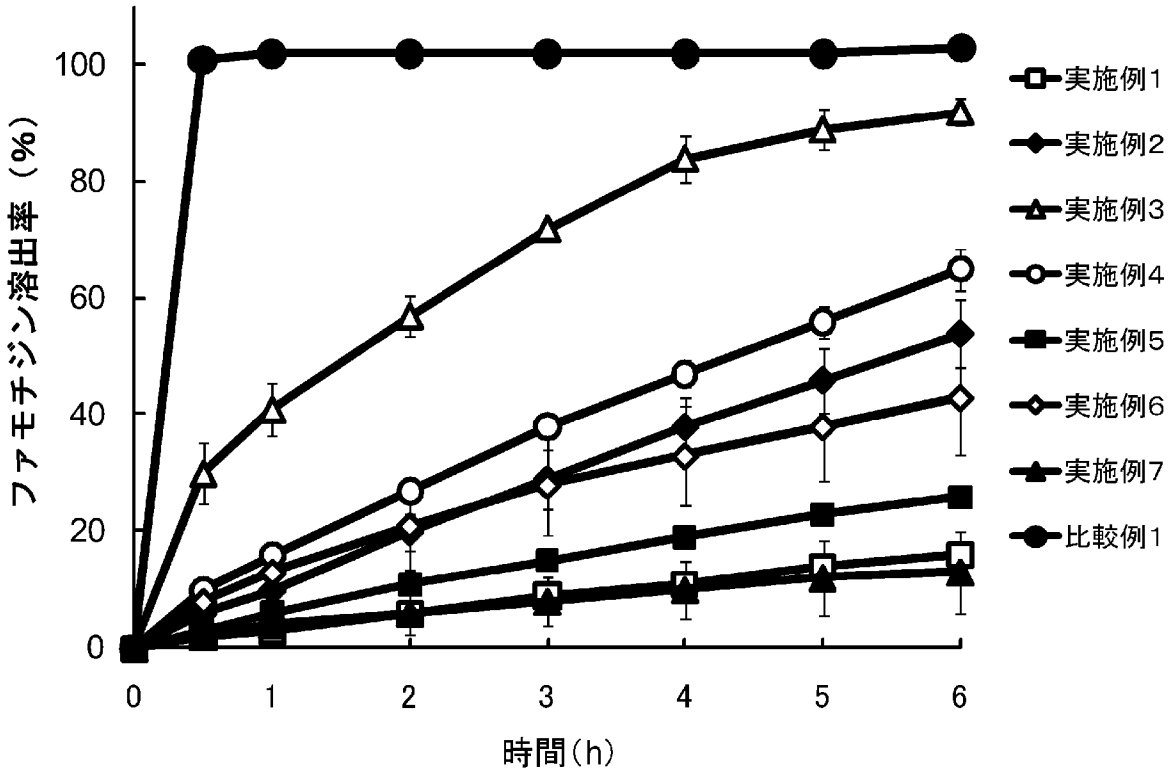
[請求項18] 請求項１～９のいずれか１項に記載の錠剤を用いることによる、錠剤の胃内滞留方法。

[請求項19] 請求項１～９のいずれか１項に記載の錠剤を用いることによる、胃内での持続的な薬物放出方法。

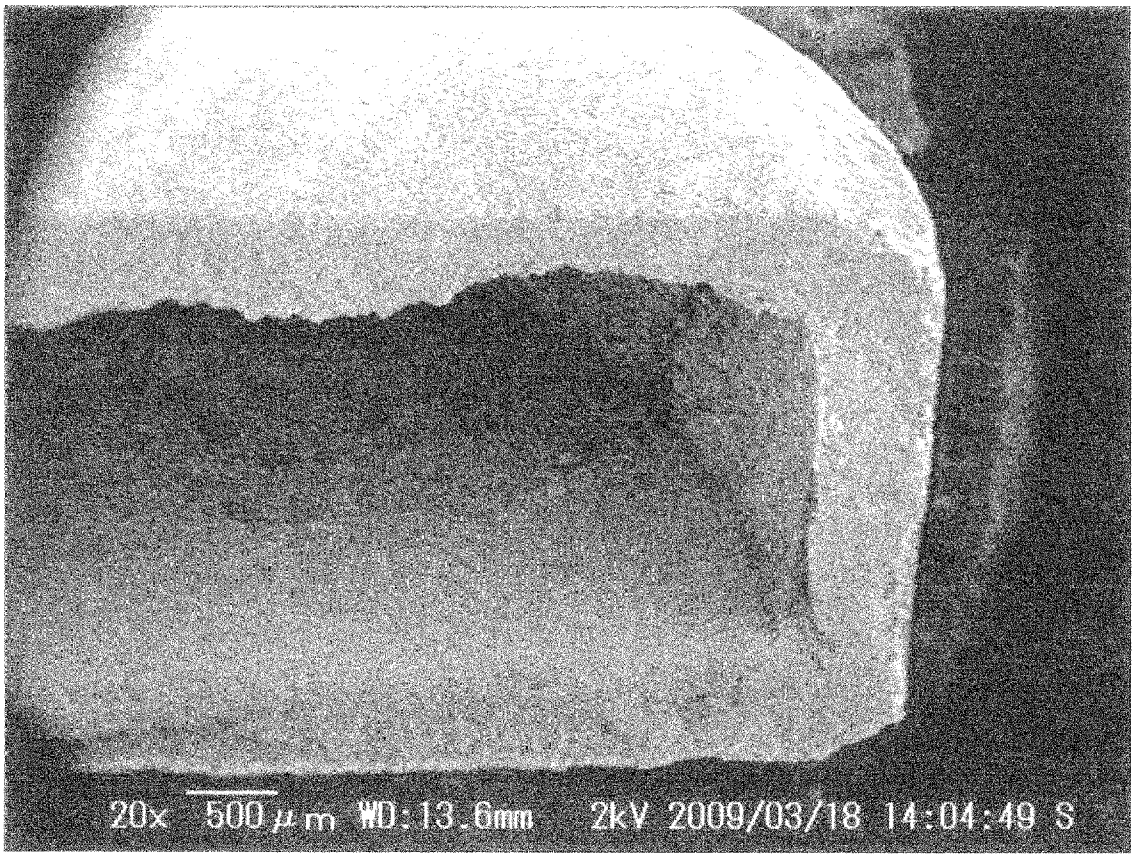
[図1]


240
220
200
180
160
140
120
鉄剤質量（mg）
0
1
2
3
加熱時間(時間)
参考例1
参考例2
参考例3
参考例4
参考例5

[図2]


100
80
60
40
20
0
ファモチジン溶出率（%）
0
1
2
3
4
5
6
時間(h)
実施例1
実施例2
実施例3
実施例4
実施例5
実施例6
実施例7
比較例1

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/061430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/20(2006.01)i, *A61K31/426*(2006.01)i, *A61K47/08*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/14*(2006.01)i, *A61K47/26*(2006.01)i, *A61K47/36*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61K47/44*(2006.01)i, *A61P1/04*(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)
A61K9/00-9/72, A61K47/080-47/48, A61K31/426, A61P1/04

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 1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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.
A	JP 2007-210986 A (KAO CORP.), 23 August 2007 (23.08.2007), claims (Family: none)	1-18
A	WO 2008/062440 A2 (PANACEA BIOTEC LTD.), 29 May 2008 (29.05.2008), claims & EP 2068844 A2 & KR 2009065524 A & NO 200900807 A & AU 2007323018 A1 & CA 2661172 A1 & CN 101511346 A & MX 2009002371 A1 & US 2010/015224 A1 & JP 2010502591 A	1-18

☒ 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	Date of mailing of the international search report
15 September, 2010 (15.09.10)	28 September, 2010 (28.09.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/061430

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 05-024018 A (NIPPON CEMENT KABUSHIKI KAISHA), 02 February 1993 (02.02.1993), claims; examples (Family: none)	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/061430

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 18 - 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18 - 19 pertain to the inventions concerning a method for retention of a tablet in the stomach using the tablet and a method for continuous release of a drug in the stomach. These inventions are relevant to methods for treatment of the human body by therapy, (continued to extra sheet)

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and thus relate to a subject on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provision of PCT Rule 39.1(iv).

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６１４３０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/20(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K47/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, A61P1/04(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.　A61K9/00-9/72, A61K47/080-47/48, A61K31/426, A61P1/04

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	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０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
A	JP 2007-210986 A (KAO CORP) 2007.08.23, 請求項 (ファミリーなし)	1-18
A	WO 2008/062440 A2 (PANACEA BIOTEC LTD) 2008.05.29, 請求項 & EP 2068844 A2 & KR 2009065524 A & NO 200900807 A & AU 2007323018 A1 & CA 2661172 A1 & CN 101511346 A & MX 2009002371 A1 & US 2010/015224 A1 & JP 2010502591 A	1-18

☑　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 １５．０９．２０１０	国際調査報告の発送日 ２８．０９．２０１０
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）　４Ｃ　３７７９ 伊藤　清子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 05-024018 A (NIPPON CEMENT KK) 1993.02.02, 請求項、実施例 (ファミリーなし)	1-18

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６１４３０

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　18-19　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項18-19は、錠剤を用いることによる錠剤の胃内滞留方法、および、胃内での持続的な薬物放出方法に係る発明であり、これらは治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。