

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008 年 4 月 17 日 (17.04.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/044331 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)

4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 佐伯憲生 (SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 1 5 番 8 号 アミノ酸会館ビル 4 階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/001080

(22) 国際出願日:

2007 年 10 月 4 日 (04.10.2007)

(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2006-273656 2006 年 10 月 5 日 (05.10.2006) 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 狩野祐一郎 (KANO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP). 薄井俊樹 (USUI, Toshiki) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: SOLID PREPARATION COMPRISING IBUPROFEN AND TRANEXAMIC ACID

(54) 発明の名称: イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤

(57) Abstract: Disclosed is a solid preparation comprising ibuprofen and tranexamic acid and showing reduced swelling under high temperature storage conditions. Specifically disclosed is a solid preparation which comprises ibuprofen and tranexamic acid and does not contains any stearic acid metal salt, preferably magnesium stearate, calcium stearate or aluminum stearate.

(57) 要約: 本発明は、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含み、高温保存条件下における膨張が抑制された固形製剤を提供する。本発明は、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤がステアリン酸金属塩、好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有しないことを特徴とする固形製剤に関する。

明 細 書

イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、高温保存条件下における膨張が抑制された、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤に関する。

背景技術

[0002] イブプロフェン (ibuprofen) は、慢性関節リウマチ、関節痛及び関節炎、神経痛及び神経炎、脊腰痛等の疾患、症状の消炎、鎮痛に有効なほか、風邪症候群、急性気管支炎、慢性気管支炎の急性増悪期の消炎、解熱などにも有効な非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) として広く使用されている薬物である。しかしながら、イブプロフェンには胃腸障害などの副作用があることや、鎮痛効果が比較的弱いことから、種々の薬物との配合製剤が検討されてきている。

例えば、イブプロフェンとブセチンなどのアニリン誘導体系解熱鎮痛剤とを配合した解熱鎮痛剤 (特許文献 1 参照)、イブプロフェンとカフェインとを配合した製剤 (特許文献 2 参照)、イブプロフェンとコデインとを配合した鎮痛組成物 (特許文献 3 及び 4 参照)、イブプロフェンとアセトアミノフェンとを配合した解熱鎮痛剤 (特許文献 5 及び 6 参照)、イブプロフェンとアセトアミノフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素またはブロムワレニル尿素を配合する解熱鎮痛剤 (特許文献 7 参照)、イブプロフェンと塩化リゾチームとを配合した感冒薬 (特許文献 8 参照)、イブプロフェンとトラネキサム酸とを含む解熱鎮痛剤 (特許文献 9 参照) などが報告されている。とりわけトラネキサム酸は、抗プラスミン作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用などを有する薬物として広く使用されているものであり、イブプロフェンとトラネキサム酸とを組み合わせた配合が多数開発されてきている。例えば、イブプロフェンとトラネキサム酸にさらにカフェインを配合した解熱鎮痛剤 (特許文献 10 参照)、アスコルビン酸を配合した解熱鎮痛組成物 (特許

文献 1 1 参照)、アセトアミノフェンなどの非ピリン系解熱鎮痛薬と組み合わせた医薬製剤(特許文献 1 2 参照)、プソイドエフェドリン及び／又はフェニレフリンを配合した鼻炎用医薬組成物(特許文献 1 3 参照)、フェニルプロパノールアミンやプソドエフェドリンなどの α 受容体刺激剤及びフラボノイドとをさらに配合してなる感冒用医薬組成物(特許文献 1 4 参照)、クレマスチン及び／又はブロムヘキシンを配合した医薬組成物(特許文献 1 5 参照)などが報告されてきている。

[0003] 一方、モルヒネやコデインなどの麻薬性鎮痛剤と、ジクロフェナック、ナプロキセン、ケトプロフェン、イブプロフェンなどの非ステロイド系消炎性カルボン酸とを、ステアリン酸及びステアリン酸塩を含まずに多層錠として製剤化する方法が提案されている(特許文献 1 6 参照)。これは、これらの成分の相溶性が非常に悪く、圧縮性が低く、崩壊時間が長く、更に着色性であるために、これらの成分を単層の錠剤として製剤化できないためであるとされている。このために、滑沢剤としてステアリン酸に代えて硬化植物油を使用する方法も提案されている(特許文献 1 7 参照)。

しかしながら、コデインなどの麻薬性鎮痛剤以外との組み合わせにおいては、このような事例は報告されておらず、例えば、特許文献 9 ではイブプロフェン及びトラネキサム酸などを含有する成分をステアリン酸マグネシウムを用いて 1 錠 370mg の錠剤化したことが記載され(特許文献 9、段落番号[0032])、特許文献 11 では、イブプロフェン及びトラネキサム酸などを含有する成分をステアリン酸マグネシウムと共に局方製剤総則記載の公知の方法によりカプセル剤としたことが記載されている(特許文献 11、段落番号[0047]及び[0048])、また、特許文献 15 においても、トラネキサム酸及びイブプロフェンなどを含有する成分をステアリン酸マグネシウムを用いて常法により錠剤化したことが記載されている(特許文献 15、段落番号[0039])、さらに、特開 2006-104186 号公報(特許文献 18)においても、同様に日本薬局方製剤総則の錠剤の項に記載の方法により錠剤化したことが記載されている(特許文献 18、段落番号

[0012])。このように、イブプロフェンを含有する製剤におけるステアリン酸やステアリン酸塩の好ましくない作用はコデインなどの麻薬性鎮痛剤との組み合わせに限られるものであると考えられていた。

[0004] 特許文献1：特公昭64－8602号公報

特許文献2：特公平1－24131号公報

特許文献3：特開平3－7218号公報

特許文献4：特開平5－194227号公報

特許文献5：特開平5－148139号公報

特許文献6：特開平11－158066号公報

特許文献7：特開平5－246845号公報

特許文献8：特開平7－188004号公報

特許文献9：特開平9－48728号公報

特許文献10：特許第3667381号公報

特許文献11：特開2006－1920号公報

特許文献12：特開2005－187328号公報

特許文献13：特開2005－232128号公報

特許文献14：特開2005－194269号公報

特許文献15：特開2006－124380号公報

特許文献16：特開昭62－51625号公報

特許文献17：特表平10－504557号公報

特許文献18：特開2006－104186号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、イブプロフェンとトラネキサム酸を含む固形製剤について検討してきたところ、これらの固形製剤は1～25℃で保存すれば長期間に亘り安定に保存することができるが、高温保存条件下では膨張が生起して、製剤にひび割れなどが発生することを見出した。

したがって、本発明は、高温保存条件下で保存した場合であっても、膨張

が抑制された、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、イブプロフェンとトラネキサム酸を含む固形製剤における高温保存条件下での膨張の問題を解決するために、この原因を探求してきた。イブプロフェンとトラネキサム酸を含む固形製剤は、高温保存条件下で膨張するが、錠剤化は可能であり、また着色が起きることもなく、特許文献 16 や特許文献 17 に記載されているコデインなどの配合による錠剤化の問題とは全く異なるものであった。さらに、このような膨張が、成分の分解などによる気体の発生を伴うものではなく、吸湿によるものでもなく、その原因を十分に解明することは非常に困難であった。

高温保存条件下での膨張は、イブプロフェンとトラネキサム酸を同時に配合したときだけに起こり、それぞれを単一成分としたときには起こらないので、例えば、両方の成分を別々にした多層錠や有核錠にしてイブプロフェンとトラネキサム酸の接触を少なくすることも考えられる。しかし、多層錠や有核錠は製造が煩雑になり、それによるコスト増加、生産効率の低下が生じるだけでなく、各層の界面における膨張の問題が残るために必ずしも好ましい解決手段ということではできなかった。更に、糖衣やフィルムコーティング等の被覆により製剤の膨張を押え込むことも考えられるが、固形製剤の膨張の程度が大きく、糖衣やフィルムコーティングだけで防止することは困難であった。また、従来のように、イブプロフェンとトラネキサム酸を含む固形製剤を 1 ～ 25℃ で保存することにより膨張を抑制するということもできるが、流通上や保管上や、さらに使用上の不便があった。

本発明者らは、これらの問題を解決すべく固形製剤に配合されている全成分について詳細な検討を行ってきたところ、この問題がイブプロフェンとトラネキサム酸の 2 成分だけによるものではなく、イブプロフェン、トラネキサム酸、及びステアリン酸マグネシウムの 3 成分の組み合わせに起因するものであることを見出した。そして、さらに検討してきたところ、ステアリン

酸カルシウムやステアリン酸アルミニウムを滑沢剤として使用した場合も同様な膨張の問題が生じることがわかったが、意外なことにステアリン酸やケイ酸マグネシウムではこのような問題が生じないこともわかった。このことは、ステアリン酸自体にも問題は無く、またマグネシウムやカルシウムという金属イオン自体の問題でもなく、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムやステアリン酸アルミニウムという化合物によるものであることが判明した。

以上のことから、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含む固形製剤を製造するに当たり、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムやステアリン酸アルミニウムを使用しなければ、高温保存条件下の膨張の問題が生じない安定な固形製剤を得ることができることを見出した。また、滑沢剤を使用する場合は、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外のものを使用することにより、高温保存条件下における膨張の問題が生じない安定な固形製剤を得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち、本発明は、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤がステアリン酸金属塩、好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有していないことを特徴とする固形製剤に関する。

また、本発明は、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含む固形製剤であって、滑沢剤としてステアリン酸金属塩以外、好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤を使用したことを特徴とする固形製剤に関する。

[0008] より詳細には、本発明は次の事項に関する。

(1) イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤がステアリン酸金属塩を含有していないことを特徴とする固形製剤。

(2) ステアリン酸金属塩が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カ

ルシウム又はステアリン酸アルミニウムである前記（１）に記載の固形製剤。
。

（３）イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有していないことを特徴とする固形製剤。

（４）イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤が、ステアリン酸金属塩を含有せずに、ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤を含有していることを特徴とする前記（１）又は（２）に記載の固形製剤。

（５）イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有せずに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤を含有していることを特徴とする前記（３）又は（４）に記載の固形製剤。

（６）固形製剤が、錠剤である前記（１）～（５）のいずれかに記載の固形製剤。

（７）イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤が滑沢剤としてステアリン酸金属塩以外の滑沢剤を使用していることを特徴とする固形製剤。

（８）ステアリン酸金属塩が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウムである前記（７）に記載の固形製剤。
。

（９）イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤が滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤を使用していることを特徴とする固形製剤。

（１０）ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤、又はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤

が、タルク、ステアリン酸、シリカ、二塩基酸のモノ高級アルキルエステルモノ金属塩、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、ワックス、水素化植物油類、マクロゴール類、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル及び硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる１種又は２種以上である前記（７）～（９）のいずれかに記載の固形製剤。

（１１）ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤、又はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤が、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、カルナウバロウ及びグリセリン脂肪酸エステルからなる群から選ばれる１種又は２種以上である前記（７）～（１０）のいずれかに記載の固形製剤。

（１２）固形製剤が、錠剤である前記（７）～（１１）のいずれかに記載の固形製剤。

（１３）イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤中にステアリン酸金属塩を含有させないことを特徴とする当該固形製剤の膨張抑制方法。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、高温保存条件下においてもイブプロフェン及びトラネキサム酸を含む固形製剤の膨張が抑制された安定な固形製剤を得ることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明の固形製剤に含まれるイブプロフェンは、イブプロフェンそのもののほか、その製薬上許容される塩（ナトリウム塩、カルシウム塩等のアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩；アルギニン塩、リジン塩等の有機酸塩等）も使用することができ、これらは市販のものを使用することができる。本発明の固形製剤中に含まれるイブプロフェンの割合は、特に限定されるものではないが、薬理効果の観点から、固形製剤全体に対して、イブプロフェンのフリー体換算で１～７０質量％が好ましく、５～６０質量％が更に好ましく

、 7 ～ 5 0 質量%が特に好ましい。

本発明の固形製剤に含まれるトラネキサム酸は、トラネキサム酸そのもののほか、その製薬上許容される塩（カリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩；硫酸塩等の鉱酸塩等）も使用することができる。これらは市販のものを使用することができる。本発明の固形製剤中に含まれるトラネキサム酸の割合は、特に限定されるものではないが、薬理効果の観点から、固形製剤全体に対して、トラネキサム酸のフリー体換算で 1 ～ 7 0 質量%が好ましく、 5 ～ 6 0 質量%が更に好ましく、 7 ～ 5 0 質量%が特に好ましい。

本発明の固形製剤は、高温での保存時における固形製剤の膨張の原因となるステアリン酸金属塩、特にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有していないことを特徴とするものであるが、本発明の固形製剤は必要に応じてこのようなステアリン酸金属塩の代わりとなる成分を配合することができる。このような成分としては、例えば、滑沢剤として知られているステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムなどのステアリン酸金属塩以外の成分が挙げられ、これらの成分のことを本発明においては「ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤」又は「ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤（以下、「S t M g 以外の滑沢剤」と略することもある。）」という。即ち、本発明の固形製剤は、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、ステアリン酸金属塩を含有していないこと、好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有していないことを特徴とするものであり、必要によりステアリン酸金属塩以外の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤からなる成分を含有する固形製剤である。

本発明における「ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤」又は「S t M g 以外の滑沢剤」としては、滑沢剤として使用できるものであってステアリン酸塩

、好ましくはステアリン酸金属塩、より好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外のものであればよい。ステアリン酸金属塩類としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム等が挙げられ、本発明の固形製剤は、これらのステアリン酸金属塩を含有していないこと、好ましくはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有していないことを特徴とするものである。このような「ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤」、又は「S t M g 以外の滑沢剤」としては、例えば、タルク；ステアリン酸；シリカ；二塩基酸のモノ高級アルキルエステルモノ金属塩（例えばフマル酸ステアリルナトリウムなどのフマル酸モノ高級アルキルエステル金属塩）；ショ糖脂肪酸エステル（例えば、ショ糖パルミチン酸エステル等のショ糖高級脂肪酸エステル）；軽質無水ケイ酸；ワックス（カルナウバロウ、木蝋（ハゼ蝋、ウルシ蝋）、カスターワックスなどの植物由来ワックス、ミツロウ、サラシミツロウ、鯨ロウ、精製ラノリンなどの動物由来ワックス、パラフィン、マイクロクリスタリンワックスなどの石油由来ワックス、モンタンワックス、精製モンタンワックスなどの鉱物由来ワックス等の天然ワックスや合成ワックス等）；水素化植物油類；マクロゴール類；ラウリル硫酸ナトリウム；グリセリン脂肪酸エステル（例えば、グリセリンパルミチン酸エステル等のグリセリン高級脂肪酸エステル）；及び硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる１種又は２種以上が挙げられる。本発明における好ましい滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸、フマル酸モノ高級アルキルアルカリ金属塩、ショ糖脂肪酸エステル、ワックス及びグリセリン脂肪酸エステルからなる群より選ばれる１種又は２種以上が挙げられ、特にタルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、カルナウバロウ及びグリセリン脂肪酸エステルからなる群より選ばれる１種又は２種以上が好ましい。

なお、エステルを形成する脂肪酸又は高級脂肪酸としては、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘニル酸等の

炭素数 10～40、好ましくは 10～30 のアルカン酸及びアルケン酸が挙げられる。これら脂肪酸がショ糖やグリセリンとエステルを形成する場合、一つ又は複数の水酸基を同一又は異種の脂肪酸でエステルを形成してもよい。高級アルキル基としては、ラウリル基、ミリスチル基、ステアリル基等の炭素数 10～40、好ましくは 15～35 の高級アルキル基が挙げられる。

本発明の固形製剤に含まれる「ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤」又は「S t M g 以外の滑沢剤」はいずれも市販のものを使用することができる。例えば、タルクの市販品としては、タルクMS、タルクマイクロース（日本タルク社製）等が挙げられる。本発明の固形製剤に含まれる「ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤」又は「S t M g 以外の滑沢剤」の割合は、固形製剤全体に対して 0.1～10 質量%が好ましく、0.2～9 質量%が更に好ましく、0.3～8 質量%、1～3 質量%が特に好ましい。尚、「ステアリン酸金属塩以外の滑沢剤」又は「S t M g 以外の滑沢剤」の使用は、錠剤を製造する場合において好適である。

[0011] 本発明の固形製剤は、イブプロフェンとトラネキサム酸以外の薬物、例えば、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、ノスカピン類、気管支拡張剤、去痰剤、催眠鎮静剤、ビタミン類、抗炎症剤、胃粘膜保護剤、生薬類、漢方処方、カフェイン類等からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上を含んでも良い。

解熱鎮痛剤としては、例えば、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、ラクチルフェネチジン、サリチル酸ナトリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、アゼラスチン塩酸塩、イソチペンジル塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェテロール塩酸塩、トリプロリジン塩酸塩、トリペレナミン塩酸塩、トンジルアミン塩酸塩、フェネタジン塩酸塩、メトジラジン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、カルビノキサミンジフェニルジスルホン酸塩、アリメマジン酒石酸塩、ジフェン

ヒドラミンタンニン酸塩、ジフェニルピラリンテオクル酸塩、メブヒドロリンナパジシル酸塩、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸、メキタジン、ジフェテロールリン酸塩等が挙げられる。

鎮咳剤としては、例えば、アロクラミド塩酸塩、クロペラスチン塩酸塩、カルベタペンタンクエン酸塩、チペピジंकエン酸塩、ジブナートナトリウム、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、チペピジンヒベンズ酸塩、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩等が挙げられる。

ノスカピン類としては、例えば、ノスカピン塩酸塩、ノスカピン等が挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えば、d-メチルエフェドリン塩酸塩、d-メチルエフェドリンサッカリン塩等が挙げられる。

去痰剤としては、例えば、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、ブロムヘキシシン塩酸塩、アンブロキシソール塩酸塩、カルボシステイン等が挙げられる。

催眠鎮静剤としては、例えば、ブロムワレリル尿素やアリルイソプロピルアセチル尿素等が挙げられる。

[0012] ビタミン類としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンC、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類等が挙げられる。

抗炎症剤としては、例えば、塩化リゾチーム、セラプターゼ、グリチルリチン酸及びその類縁物質等が挙げられる。

胃粘膜保護剤としては、例えば、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウム・アミノ酢酸塩(アルミニウムグリシネート)、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・

炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

生薬類としては、例えば、オキソアミチン(ニンニク加工物)、マオウ(麻黄)、ナンテンジツ(南天実)、オウヒ(桜皮)、オンジ(遠志)、カンゾウ(甘草)、キキョウ(桔梗根)、シャゼンシ(車前子)、シャゼンソウ(車前草)、セキサン(石蒜)、セネガ、バイモ(貝母)、ウイキョウ(茴香)、オウバク(黄柏)、オウレン(黄連)、ガジュツ、カミツレ、ケイヒ(桂皮)、ゲンチアナ、ゴオウ(牛黄)、獣胆(ユウタン(熊胆)を含む)、シャジン(沙参)、ショウキョウ(生姜)、ソウジュツ(蒼朮)、チョウジ(丁子)、チンピ(陳皮)、ビャクジュツ(白朮)、ジリュウ(地竜)、チクセツニンジン(竹節人参)、ニンジン(人参)等が挙げられる。

漢方処方としては、例えば、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等が挙げられる。

カフェイン類としては、例えば、無水カフェインや、カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン等が挙げられる。

[0013] 本発明の固形製剤は、添加物として、ステアリン酸金属塩以外の賦形剤、結合剤、崩壊剤等をさらに含んでも良い。

賦形剤としては、例えば、乳糖、デンプン類、結晶セルロース、蔗糖、マンニトール等が挙げられる。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、アルファ化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プルラン等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。

[0014] 本発明の効果が得られる固形製剤の剤形としては、例えば、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、錠剤、散剤等が挙げられ、特に錠剤が好ましい。固形製剤は糖衣やフィルムコーティング等により被覆されていても良い。

本発明の固形製剤は常法に従って製造することができる。例えば剤形が錠剤である場合、イブプロフェン、トラネキサム酸、錠剤の製造に通常用いられる各種添加物、及び所望により各種薬物を用いて、常法に従って、混合又は造粒し、得られた混合物又は造粒物を、所望によりステアリン酸金属塩以外の滑沢剤を混合した後に打錠することで、本発明の固形製剤を製造することができる。また、イブプロフェン、トラネキサム酸、錠剤の製造に通常用いられる各種添加物、及び所望により各種薬物を用いて、常法に従って、イブプロフェンとトラネキサム酸を分けて造粒し、これら造粒物を、所望によりステアリン酸金属塩以外の滑沢剤を混合した後に打錠することで、本発明の固形製剤を製造することができる。

[0015] 以下に、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0016] イブプロフェン 900 g（米沢浜理製：商品名 日本薬局方イブプロフェン）、トラネキサム酸 840 g（第一ファルマテック製：商品名 日本薬局方トラネキサム酸）、ヒドロキシプロピルセルロース 96 g、結晶セルロース 1104 g、クロスカルメロースナトリウム 200 g を高速攪拌造粒機（深江工業製：FS-10 型）に投入して混合後、精製水 1000 g を添加して練合した。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLO-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 3140 g 及びタルク（日本タルク製：商品名 タルク MS）40 g を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 265 mg の錠剤 12000 錠を得た。

実施例 2

[0017] 実施例 1 のタルクを配合しない代わりにステアリン酸（日本油脂製：商品名 日本薬局方ステアリン酸）60 g を配合し、結晶セルロースを 1084 g とし、その他は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

[0018] [比較例 1]

実施例 1 のタルクを配合しない代わりにステアリン酸マグネシウム 40 g を配合し、その他は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

[比較例 2]

実施例 1 のタルクを配合しない代わりにステアリン酸カルシウム 40 g を配合し、その他は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

[比較例 3]

実施例 1 のタルクを配合しない代わりにステアリン酸アルミニウム 40 g を配合し、その他は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

[比較例 4]

実施例 1 のタルクを配合しない代わりにタルク 20 g とステアリン酸マグネシウム 20 g を配合し、その他は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

[0019] [試験例 1]

膨張の評価

実施例 1 及び 2、並びに比較例 1～4 で製造した錠剤を 6 錠ずつガラス瓶（5 K 規格）に入れ、密栓をした後、60℃の恒温容器に 3 日間保存した。デジタルマイクロメーターで測定した製造直後の錠剤の厚みと保存後の錠剤の厚みから、以下の式（1）で定義される膨張率（%）を算出した。

$$\text{膨張率（\%）} = (D - D_0) / D_0 \times 100 \quad (1)$$

式中、D は保存後の錠剤の厚みであり、D₀ は製造直後の錠剤の厚みである。

実施例 1 及び 2、並びに比較例 1～4 で得られた錠剤 6 錠あたりの処方（単位：mg／6 錠）と、試験結果を次の表 1 に示す。

[0020]

[表1]

(単位：mg／6錠)

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
イブプロフェン	450	450	450	450	450	450
トラネキサム酸	420	420	420	420	420	420
ヒドロキシプロピル セルロース	48	48	48	48	48	48
結晶セルロース	552	542	552	552	552	552
クロスカルメロース ナトリウム	100	100	100	100	100	100
タルク	20	---	---	---	---	10
ステアリン酸	---	30	---	---	---	---
ステアリン酸 マグネシウム	---	---	20	---	---	10
ステアリン酸 カルシウム	---	---	---	20	---	---
ステアリン酸 アルミニウム	---	---	---	---	20	---
合計	1590	1590	1590	1590	1590	1590
60℃3日間保存後 の膨張率 (%)	5	6	32	26	30	28

[0021] イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有し、ステアリン酸金属塩を含有しない本発明の固形製剤（実施例 1 及び 2）では、60℃3日間保存後の膨張率が、それぞれ5%及び6%と極めて小さかった。一方、ステアリン酸マグネシウム（比較例 1）、ステアリン酸カルシウム（比較例 2）、ステアリン酸アルミニウム（比較例 3）を配合した錠剤は、32%、26%、30%と大きい膨張率を認めた。更に、タルクの一部をステアリン酸マグネシウムに代えた錠剤（比較例 4）も28%と大きい膨張率が観察され、タルクを含有していても、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩が配合されることにより、本発明の効果が得られないことが確認された。また、比較例 1～4 は膨張率が大きいため、脆くなり、錠剤の割れや欠けが生じやすかったが、本発明の固形製剤（実施例 1 及び 2）は、60℃という苛酷な条件での保存後でも錠剤の割れや欠けが認められず、安定な錠剤であることがわかった。

[0022] [参考例 1]

イブプロフェン 420 質量部、及びトラネキサム酸 450 質量部を用いて実施例 1 と同様な方法で錠剤を製造した。

この錠剤を 60℃で 1 週間保存したが膨張は観察されなかった。これは、ステアリン酸金属塩を含有していないからであると考えられる。

[参考例 2]

イブプロフェン 420 質量部、及びステアリン酸マグネシウム 10 質量部を用いて実施例 1 と同様な方法で錠剤を製造した。

この錠剤を 60℃で 1 週間保存したが膨張は観察されなかった。これは、トラネキサム酸が配合されていないためであると考えられる。

[参考例 3]

トラネキサム酸 450 質量部、及びステアリン酸マグネシウム 10 質量部を用いて実施例 1 と同様な方法で錠剤を製造した。

この錠剤を 60℃で 1 週間保存したが膨張は観察されなかった。これは、イブプロフェンが配合されていないためであると考えられる。

実施例 3

- [0023] イブプロフェン 1350 g（米沢浜理製：商品名 日本薬局方イブプロフェン）、トラネキサム酸 1260 g（第一三共プロファーマ製：商品名 日本薬局方トラネキサム酸）、ヒドロキシプロピルセルロース 145.8 g、クロスカルメロースナトリウム 486 g、D-マンニトール 1521 g を高速攪拌造粒機（深江工業製：FS-10 型）に投入して混合後、精製水 466 g を添加して練合した。この造粒物を流動層乾燥機（フロイント産業製：FLOW-5 型）に投入して乾燥後、整粒機（岡田精工製：ND-10 型）を用いて整粒した。この整粒物 4762.8 g 及びフマル酸ステアрилナトリウム 97.2 g（JRS PHARMA 社製：商品名 プルーブ）を混合機（コトブキ製：PM50 型）に投入して混合した後、直径 8.5 mm の杵を取り付けた打錠機（畑鉄工所製：HT-AP18SS 型）を用いて打錠し、1 錠の質量が 270 mg の錠剤 18000 錠を得た。

実施例 4

- [0024] 実施例 3 のフマル酸ステアリルナトリウムを配合しない代わりにグリセリン脂肪酸エステル（理研ビタミン製：商品名 ポエム T R - F B）97.2 g を追加で配合し、その他は実施例 3 と同様にして錠剤を得た。

実施例 5

- [0025] 実施例 3 のフマル酸ステアリルナトリウムを配合しない代わりにショ糖脂肪酸エステル（三菱化学フーズ製：商品名 リョートーシュガーエステル B - 370 F）97.2 g を追加で配合し、その他は実施例 3 と同様にして錠剤を得た。

実施例 6

- [0026] 実施例 3 のフマル酸ステアリルナトリウムを配合しない代わりにカルナウバロウ（フロイント産業製：商品名 ポリシングワックス-103）97.2 g を追加で配合し、その他は実施例 3 と同様にして錠剤を得た。

- [0027] [比較例 5]

実施例 3 のフマル酸ステアリルナトリウムを配合しない代わりにステアリン酸マグネシウム（太平化学製：商品名 ステアリン酸マグネシウム植物性）97.2 g を追加で配合し、その他は実施例 3 と同様にして錠剤を得た。

- [0028] [比較例 6]

実施例 3 のフマル酸ステアリルナトリウムを配合しない代わりにステアリン酸カルシウム（太平化学製：商品名 ステアリン酸カルシウム植物性）97.2 g を追加で配合し、その他は実施例 3 と同様にして錠剤を得た。

- [0029] [試験例 2]

膨張の評価

実施例 3 ～ 6 並びに比較例 5 及び 6 で製造した錠剤を 1 錠ずつガラス瓶（2 K 規格）に入れ、密栓をした後、50℃の恒温容器に2週間、60℃の恒温容器に1日間保存した（ただし、実施例 6 で製造した錠剤については、60℃1日間保存のみ）。試験例 1 と同様に膨張率（%）を算出した。

実施例 3 ～ 6 並びに比較例 5 及び 6 で得られた錠剤 1 錠あたりの処方（単位：mg／錠）と、試験結果を次の表 2 に示す。

[0030] [表2]

(単位：mg/錠)

	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例5	比較例6
イブプロフェン	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
トラネキサム酸	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0
ヒドロキシプロピルセルロース	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1
クロスカルメロースナトリウム	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
D-マンニトール	84.5	84.5	84.5	84.5	84.5	84.5
フマル酸ステアリルナトリウム	5.4	—	—	—	—	—
グリセリン脂肪酸エステル	—	5.4	—	—	—	—
ショ糖脂肪酸エステル	—	—	5.4	—	—	—
カルナウバロウ	—	—	—	5.4	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	5.4	—
ステアリン酸カルシウム	—	—	—	—	—	5.4
合計	270	270	270	270	270	270
60℃1日間保存後の膨張率(%)	2.6	6.1	5.1	4.4	22.8	20.9
50℃2週間保存後の膨張率(%)	2.1	3.8	3.1	—	29.6	19.8

[0031] ステアリン酸金属塩であるステアリン酸マグネシウムを配合した製剤（比較例5）では、60℃1日間、50℃2週間保存後の膨張率はそれぞれ22.8%、29.6%と高い膨張率を認めた。また、ステアリン酸金属塩であるステアリン酸カルシウムを配合した製剤（比較例6）では、60℃1日間、50℃2週間保存後の膨張率はそれぞれ20.9%、19.8%と高い膨張率を認めた。その一方で、イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有し、ステアリン酸金属塩を含有しない本発明の固形製剤（実施例3～6）は、60℃1日間保存後の膨張率はそれぞれ2.6%、6.1%、5.1%、4.4%と極めて小さかった。また、本発明の固形製剤（実施例3～5）は、50℃2週間保存後の膨張率はそれぞれ2.1%、3.8%、3.1%と極めて小さく、顕著な膨張抑制効果を認めた。

また、比較例5及び6は膨張率が大きいため、脆くなり、錠剤の割れや欠けが生じやすかったが、本発明の固形製剤（実施例3～6）は、上記のような苛酷な高温条件での保存後でも錠剤の割れや欠けが認められず、安定な錠

剤であることがわかった。

産業上の利用可能性

[0032] 本発明は、高温で保存しても膨張が生じない安定なイブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤を提供するものである。イブプロフェンとトラネキサム酸を含有する製剤は、これらの成分が有する薬効のみではなく、薬効増強や副作用低減といった付加的な効果を得られることが知られている。従って、本発明は有用な医薬製剤を安定な剤形で提供することを可能とし、さらに長期間の保存や通常の気候条件での安全な流通を可能とするものであり、産業上も極めて有用なものである。

請求の範囲

- [1] イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤がステアリン酸金属塩を含有していないことを特徴とする固形製剤。
- [2] ステアリン酸金属塩が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウムである請求の範囲第1項に記載の固形製剤。
- [3] イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸アルミニウムを含有していないことを特徴とする固形製剤。
- [4] 固形製剤が、錠剤である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の固形製剤。
- [5] イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤が滑沢剤としてステアリン酸金属塩以外の滑沢剤を使用していることを特徴とする固形製剤。
- [6] ステアリン酸金属塩が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウムである請求の範囲第5項に記載の固形製剤。
- [7] イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤が滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸アルミニウム以外の滑沢剤を使用していることを特徴とする固形製剤。
- [8] 滑沢剤が、タルク、ステアリン酸、シリカ、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、ワックス、水素化植物油類、マクロゴール類、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル及び硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる1種又は2種以上である請求の範囲第5項～第7項のいずれかに記載の固形製剤。
- [9] 滑沢剤が、タルク、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル、カルナウバロウ及びグリセリン脂肪酸エステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上

である請求の範囲第 5 項～第 8 項のいずれかに記載の固形製剤。

- [10] 固形製剤が、錠剤である請求の範囲第 5 項～第 9 項のいずれかに記載の固形製剤。
- [11] イブプロフェン及びトラネキサム酸を含有する固形製剤であって、当該固形製剤中にステアリン酸金属塩を含有させないことを特徴とする当該固形製剤の膨張抑制方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/20, A61K31/192, A61K31/195, A61K47/04, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/20, A61K47/26, A61K47/44, A61P29/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

REGISTRY/Caplus (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2006-001920 A (Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 January, 2006 (05.01.06), Examples 1, 2 (Family: none)	1-4 1-11
X Y	JP 2006-124380 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May, 2006 (18.05.06), Par. No. [0038] (Family: none)	1-3, 5-8, 11 1-11
X Y	JP 09-048728 A (Shiseido Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), Par. No. [0033] (Family: none)	1-3, 5-8, 11 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
24 October, 2007 (24.10.07)

Date of mailing of the international search report
06 November, 2007 (06.11.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001080

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 10-504557 A (Smithkline Beecham PLC.), 06 May, 1998 (06.05.98), Claims 1 to 4, 15; page 5, line 27 to page 6, line 7; page 7, lines 20 to 24; page 9, line 26 to page 10, line 1 & WO 96/005834 A1 & EP 777477 A1 & EP 777477 B1 & JP 3874793 B2	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001080

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))															
Int.Cl. A61K9/20(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i															
B. 調査を行った分野															
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))															
Int.Cl. A61K9/20, A61K31/192, A61K31/195, A61K47/04, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/20, A61K47/26, A61K47/44, A61P29/00, A61P43/00															
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの															
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 0 7 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 0 7 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 0 7 年</td> </tr> </table>				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 0 7 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 年				
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 0 7 年														
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年														
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 年														
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)															
REGISTRY/CAplus(STN)															
C. 関連すると認められる文献															
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
X	JP 2006-001920 A (グレラン製薬株式会社), 2006.01.05, 実施例 1, 2 (ファミリーなし)	1 - 4													
Y		1 - 1 1													
X	JP 2006-124380 A (第一製薬株式会社), 2006.05.18, 段落 [0 0 3 8] (ファミリーなし)	1 - 3、													
Y		5 - 8、1 1 1 - 1 1													
☒ 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。															
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献														
「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	「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														
「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	「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														
「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)	「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														
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献														
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願															
国際調査を完了した日 2 4 . 1 0 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 0 6 . 1 1 . 2 0 0 7													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 天野 貴子	4 P 3 9 5 6												
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 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 請求の範囲の番号
X	JP 09-048728 A (株式会社資生堂) , 1997.02.18, 段落 [0 0 3 3]	1 - 3 、 5 - 8 、 1 1
Y	(ファミリーなし)	1 - 1 1
Y	JP 10-504557 A (スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミ テッド・カンパニー), 1998.05.06, 請求項 1 - 4 , 1 5 、第 5 頁第 2 7 行 - 第 6 頁第 7 行, 第 7 頁第 2 0 - 2 4 行, 第 9 頁第 2 6 行 - 第 1 0 頁第 1 行 & WO 96/005834 A1 & EP 777477 A1 & EP 777477 B1 & JP 3874793 B2	1 - 1 1